

PENGOBATAN PENDERITA DEMAM TIFOID DENGAN SEFTRIAKSON ATAU KLORAMFENIKOL DI RUMAH SAKIT SWASTA TANGERANG

Yurita Handoyo

Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan Ilmu Faal
Fakultas Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta
Jl R.S. Fatmawati Pondok Labu Jakarta Selatan – 12450
Telp 021 7656971

Abstract

This study aims at comparing of giving the two kinds of drugs, chloramphenicol and ceftriaxone to one hundred twenty eight patients who suffer from Salmonella typhi infection. They were assigned to receive either ceftriaxone IV in single daily doses of 75mg/kg for children for five days or to receive 75mg of chloramphenicol/kg a day IV in four divided doses until two days with no fever and then continued orally up to complete seven days with no fever. In the ceftriaxone group, four patients still have fever up to 4-5 days and one of them still have fever up to 7 days after the changing treatment with chloramphenicol. In the chloramphenicol group, two patients have minimal improvement, one suffers from leucopenia and was given another antibiotics. The probability of remaining fever was significantly greater for patients receiving ceftriaxone compared to the chloramphenicol group. The result suggests that a five day course of once-daily ceftriaxone can be used as an alternative for 14 days of chloramphenicol for typhoid fever treatment.

Key Words: typhoid fever, ceftriaxone, chloramphenicol

PENDAHULUAN

Demam tipoid merupakan penyakit endemik di negara berkembang. Di Indonesia insidens demam tipoid cukup tinggi (> 100 kasus per 100.000 populasi per tahun). Insidens pada anak usia 3-6 tahun 1307 per 100.000 populasi dan 1172 pada usia 7-19 tahun (Adisasmito 2006). Ini merupakan salah satu masalah kesehatan dan menyebabkan tingginya angka kematian baik pada orang dewasa maupun pada anak-anak. Kloramfenikol telah digunakan untuk mengobati penderita demam tipoid lebih dari 45 tahun karena terbukti efektif secara klinis dan juga harganya murah, sehingga merupakan obat pilihan pertama di beberapa negara berkembang. Dengan adanya kuman yang mulai resisten terhadap plasmid *Salmonella typhi* pada tahun 1970, maka penggunaan *ampisilin* dan

kotrimoksazole mulai ditambahkan pada pengobatan demam tipoid. Tetapi beberapa tahun terakhir, beberapa strain *Salmonella typhi* mulai resisten terhadap *kloramfenikol*, *ampisilin* dan *kotrimoksazole* yang terutama dilaporkan di Negara-negara Timur Selatan Asia. (Mirza S 2000, Thong 2000, Albert 1991).

Seftriakson yang merupakan antibiotika spektrum luas juga mempunyai efek antibakteri terhadap kuman gram positif dan gram negatif, termasuk *Salmonella typhi*. (Gopal 1995, Lassere R 1991, Islam A 1993). Seftriakson mempunyai waktu paruh 6.5 sampai 8.6 jam pada orang dewasa dan 6 sampai 7.4 jam pada anak-anak sehingga dapat diberikan sekali sehari. (Patel 1981).

Demam tipoid merupakan penyakit infeksi akut dari sistim retikuloendothelial, jaringan limfoid usus halus dan kandung empedu yang disebabkan oleh

kuman Salmonella Typhi, yang patogen terhadap manusia. Terjadinya transmisi ke manusia bila orang yang peka menelan kuman tersebut melalui makanan yang terkontaminasi feses atau air yang mengandung Salmonella Typhi.

Masa inkubasi demam tipoid antara 8 sampai 14 hari (3–60 hari). Penularan penyakit ditandai dengan adanya panas yang meningkat perlahan-lahan lebih tinggi pada malam hari diikuti oleh gejala-gejala sakit kepala, perut tak enak, tidak nafsu makan dan lemas. Tanda-tanda tipoid adalah nyeri di perut bagian bawah, disertai hepatosplenomegali dan perubahan status mental. “Rose spot” dijumpai pada 15 – 20% penderita. Anak yang lebih besar dan orang dewasa dapat disertai dengan batuk kering. Konstipasi lebih sering dijumpai pada orang dewasa dan anak yang lebih besar, sedangkan diare dengan warna feses hijau kental seperti sup dijumpai pada 20% penderita. Leukopeni dan trombositopenia lebih sering dijumpai pada anak lebih besar dan orang dewasa.

Bakteremia yang menetap atau *intermittent* merupakan tanda khas demam tipoid. Komplikasi tersering adalah perdarahan, perforasi usus, efusi pleura, meningitis, ensefalopati, hepatitis dan nefritis lebih sering terjadi pada anak berusia lebih dari 5 tahun. Tanda-tanda kearah komplikasi adalah nyeri perut, tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg, hipoalbuminemia dan “*Intravascular Coagulopati Disseminata*” (DIC).

Komplikasi lebih sering terjadi pada anak yang resisten dengan beberapa macam obat terhadap kuman Salmonella Typhi. (Ina S 2002). Penanganan penderita demam tipoid terdiri dari 5 langkah yaitu: (1) menegakkan diagnosa berdasarkan pada anamnesa, pemeriksaan fisik dan laboratorium, (2) kultur spesimen untuk memastikan diagnose, (3) pemberian antibiotik yang sesuai, (4) monitoring yang teliti pada penderita untuk mendeteksi adanya komplikasi, dan (5) penanganan epidemiologi untuk mengenal adanya kontak dan mendeteksi penderita yang karier yang merupakan sumber penularan penyakit.

Untuk memastikan demam tipoid secara bakteriologis adalah dengan kultur darah, feses, sumsum tulang, urin, cairan empedu dari duodenum atau biopsy kulit atau *rose spot*. Tes serologi WIDAL dapat menunjukkan adanya infeksi Salmonella Typhi pada orang-orang yang belum mendapat imunisasi di area non endemik, tetapi mempunyai nilai yang tidak berarti pada anak lebih besar dan dewasa di

daerah endemik. Pengobatan antimikrobal harus berdasarkan pada diagnosa secara klinik dengan pemeriksaan bakteriologi sesudah beberapa hari. (Ina S 2002).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk penelitian deskriptif dengan pendekatan cross sectional. Terdapat 1329 pasien yang dirawat dibangsal anak rumah sakit swasta Tangerang dari 1 Januari sampai 31 Dec 2010. 259 (19.5%) penderita diantaranya di diagnosa menderita demam tipoid dengan pemeriksaan secara anamnesa, klinis, dan pemeriksaan darah Widal positif dengan titer anti O 1/160 dan anti Salmonella IgM > 4 . Bila nilai titer di bawah nilai yang telah ditentukan termasuk dalam kategori negatif. Semua pasien yang mendapat pengobatan dengan seftriakson atau kloramfenikol dimasukkan dalam penelitian ini. Seftriakson diberikan secara intravena 75-100 mg/kg/hari dosis tunggal selama 5 hari dan Kloramfenikol diberikan juga dengan dosis 75-100mg/kg/hari intravena dibagi 4 dosis sampai 2 hari bebas panas, dilanjutkan dengan pemberian per oral sampai 7 hari bebas panas.

Semua penderita yang masuk diperiksa darah rutin hemoglobin, leukosit, trombosit, hitung jenis, tes Widal dan anti Salmonella IgM pada hari pertama dan ke 5 perawatan. Semua penderita dicatat kurva panas, gejala mual, muntah-muntah, sakit kepala dan sakit perut. Pada pemeriksaan fisik ditentukan ada tidaknya hepatomegali. Pengobatan dinyatakan tidak berhasil bila setelah 4 hari dengan pengobatan adekuat penderita masih panas tinggi. Digunakan Student t-tes untuk menilai penurunan suhu tubuh pada penderita. Pasien dipulangkan 48 jam sesudah tidak panas sama sekali dan gejala klinis membaik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pada penelitian ini terdapat 66 anak laki-laki (51.5%), dan 62 wanita (48,5%) yang di diagnosa menderita demam tipoid. Lamanya panas sebelum penderita dirawat bervariasi dari 1 hari sampai 10 hari. (rata-rata 4,3 hari) pada kelompok yang diobati dengan seftriakson dan 1 sampai 8 (rata2 4,6 hari) hari pada kelompok yang diobati dengan kloramfenikol. Panas terutama dijumpai lebih tinggi pada sore atau malam hari lebih tinggi dari 37.5 C.

Tabel 1. Suhu rata-rata penderita demam tipoid pada saat masuk dan hari ke-5

	Suhu C			
	Seftriakson (n = 62)		Kloramfenikol (n = 66)	
	Hari 1	Hari 5	Hari 1	Hari 5
Pagi				
Rata-rata	38.80	37.35	38.93	37.43
SD	0.98	0.61	1.10	-0.87
Minimum	37.00	36.40	36.00	36.00
Maksimum	40.00	38.80	41.20	38.80
Malam				
Rata-rata	39.12	37.36	38.94	37.42
SD	1.13	0.86	1.28	0.89
Minimum	36.20	36.20	36.00	36.00
Maksimum	40.90	39.50	41.00	39.60

Suhu rata-rata pagi dan malam hari pada hari 1 dan ke 5 dapat dilihat pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada suhu rata-rata diantara kedua kelompok pengobatan. ($P > 0.05$).

Muntah-muntah dijumpai pada 41 (32%) penderita, 48 (37.5 %) yang mengeluh sakit perut dan 26 (20.3 %) yang mengalami diare > 6x sehari, konsistensi cair dan tidak ada lendir atau darah. Sesudah pengobatan 5 hari feses menjadi normal pada 81% penderita yang diobati dengan seftriakson dan 92% dari yang mendapat kloramfenikol. Tidak ada perbedaan bermakna diantara kedua kelompok.

Nyeri perut atau rasa tidak enak diperut dijumpai pada kedua kelompok pada saat masuk dirawat. Nyeri sedang sampai berat dijumpai pada dua pertiga penderita yang dirawat dengan kelompok seftriakson dan ringan sampai sedang pada penderita yang diberi kloramfenikol. (Tabel 2) Nyeri perut hilang pada hari ke-5 pada 94% penderita yang diobati dengan seftriakson dan 89% pada penderita dengan penggunaan kloramfenikol. Gejala nyeri perut pada kedua kelompok ini tidak berbeda bermakna ($P > 0.05$)

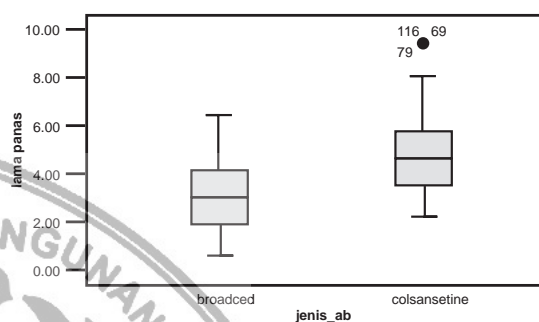
Tabel 2. Nyeri perut pada pengobatan (hari 1) dan sesudah 5 hari

Nyeri Perut	Seftriakson		Kloramfenikol					
	Hari 1		Hari 5		Hari 1		Hari 5	
	n=62	%	n=62	%	n=62	%	n=62	%
Tidak ada	2	3	58	94	0	0	59	89
Ringan	22	35	4	6	21	31	5	9
Sedang	32	52			42	64	1	2
Berat	6	10			3	5		

Terdapat perbedaan bermakna pada penurunan suhu setelah pemberian antibiotik seftriakson dan kloramfenikol. ($p < 0.05$) dengan metode KRUSKAL WALLIS. Panas rata-rata turun 2.98 hari (2 sampai 3 hari) setelah pengobatan dengan seftriakson dan 5.03 hari (4 s/d 6 hari) dengan kloramfenikol. (Tabel 3).

Tabel 3. Lama penurunan panas dengan antibiotika

	Seftriakson	Kloramfenikol
Jumlah Pasien	62	66
X turun panas (hari)	2.98 (2.61-3.35)	5.03 (4.57-5.48)
S.D	1.46	1.85



Gambar 1. Sirkulasi Lama Penurunan Panas

Tabel 4. Efek Pengobatan Terhadap Pemberian Antibiotika

Kasus	Kelompok Seftriakson (n=62)	Pengobatan Kloramfenikol (n=66)
Sembuh tanpa perubahan obat dan tidak kambuh	58	63
Sedikit perbaikan klinis masih panas 4-5 hari	4	2
Kambuh	0	0
Ganti obat (leukopeni)	0	1
Komplikasi	0	0
Meninggal	0	0

Pembahasan

Seftriakson telah digunakan secara luas, mempunyai spektrum luas dan cukup efektif dibandingkan penggunaan obat standard kloramfenikol selama 14 hari. Pada penelitian ini kesembuhan dengan penggunaan seftriakson adalah 58 (93.5%) dibandingkan dengan kloramfenikol 63 (95.4%). Angka kesembuhan dengan menggunakan seftriakson yang dilakukan beberapa peneliti bervariasi. Menurut Gopal 1995 sebesar 83%.

Menurut Lassere 1991 angka kesembuhan dengan penggunaan seftriakson dosis tunggal selama 3 hari berturut turut yaitu sebesar 79% dan menurut Islam sebesar 92% dengan penggunaan seftriakson selama 5 hari termasuk penderita demam tipoid dengan sepsis berat, hanya penderita yang menggunakan kloramfenikol mengalami bakteremia pada hari ke-3 pengobatan. Sedangkan penelitian in vitro menunjukkan sensitivitas seftriakson terhadap salmonella adalah 100%. Perbedaannya menurut Gopal adalah pada berat ringannya infeksi dan populasi penyakit. Islam pada penelitiannya menggunakan seftriakson 5 hari dengan angka kesembuhan 92%, sedangkan pada penelitian ini seftriakson juga digunakan selama 5 hari dengan angka kesembuhan yang lebih tinggi, hal ini karena penderita di diagnosa lebih dini dan keadaannya tidak sampai sepsis berat.

Lan 1986 dalam penelitiannya memberikan seftriakson intramuskular 80 mg/kg/hari sekali sehari selama 3 hari dengan angka kesembuhan 23 (80%), dibandingkan dengan pemberian kloramfenikol 50-100 mg/kg/hari secara oral selama 3 minggu dengan kesembuhan 22 (73%) (Mosso 1989).

Pada penelitian ini kelompok anak yang mendapat terapi seftriakson mempunyai rata-rata penurunan panas yaitu 2.98 hari, lebih pendek dibandingkan dengan yang menggunakan kloramfenikol 5.03 hari.

Pada penelitian ini 58 pasien sembuh secara klinis (93.5%) dengan pemberian seftriakson dan 63 yang menggunakan kloramfenikol (95.4%). 4 dari penderita yang menggunakan seftriakson ternyata penurunan panasnya lebih lama yaitu 6-7 hari (6.5%), dan setelah diganti dengan kloramfenikol injeksi panas turun dalam waktu 1-2 hari kemudian. Penelitian yang dilakukan Lili M 2004, pengobatan penderita demam tipoid dengan seftriakson 5 hari secara IV dengan dosis 65 mg/kg/hari memberi kesembuhan baik klinis maupun bakteriologis sebanyak 98%.

Cepatnya darah menjadi steril sesudah terapi dengan seftriakson berhubungan dengan tingginya kadar obat dalam serum yang diberikan secara intravena 75 mg/kg. Antimikroba yang bekerja pada dinding sel bakteri cenderung akan membunuh bakteri lebih cepat, dibandingkan dengan antimikroba yang kerjanya pada ribosom (Adisasmito, 2006). Kelompok yang mendapat terapi dengan seftriakson memiliki lama rawat inap 4.98 hari sedangkan

kelompok yang mendapat terapi kloramfenikol mempunyai rata-rata lama rawat 7.03 hari. Pada penelitian Adisasmito 2006 didapatkan lama rawat dengan penggunaan seftriakson 5.4 hari dan lama rawat dengan penggunaan kloramfenikol 6.6 hari. Sedangkan penelitian menurut Lili 2004, lama rawat inap pasien yang menggunakan seftriakson adalah 4.408 hari dibandingkan dengan kloramfenikol 6.598 hari.

Sebanyak 22 dari penderita demam tipoid juga dijumpai mempunyai hasil Dengue blot IgG dan IgM positif dan setelah pemberian cairan yang cukup penderita dapat sembuh bersamaan dengan penyembuhan demam tipoidnya. Efek samping seftriakson yang pernah dilaporkan seperti urtikaria, phlebitis dan kolestasis tidak dijumpai pada penelitian ini. Terdapat 1 kasus yang mengalami leukopeni (leukosit = 1700) dengan pengobatan kloramfenikol dan diganti dengan pemberian kotrimoksazole oral 8 mg/kgBB TMP sampai 7 hari bebas panas. Pada penggunaan kloramfenikol pada penelitian ini tidak ada satupun yang resisten dan memiliki respons pengobatan cukup baik. Hal ini mungkin karena penderita di diagnosa secara dini dan belum mendapat pengobatan dengan antimikroba lain. Keuntungan pengobatan dengan menggunakan kloramfenikol yaitu tidak ada yang resisten, biaya lebih murah dan penyembuhan juga cepat tanpa toksisitas.

Pemberian seftriakson pada penelitian ini cukup satu kali sehari, untuk menghindari efek nyeri seperti yang ditimbulkan akibat penyuntikan kloramfenikol sebanyak 4 kali sehari. biayanya lebih mahal sehingga dapat digunakan pada penderita dengan sosial ekonomi yang lebih tinggi. Keuntungan penggunaan seftriakson yang digunakan 1x sehari, dan lama pengobatan hanya 5 hari, dapat memperpendek masa perawatan. Kerugiannya adalah biaya pengobatan dengan injeksi seftriakson walaupun 20x lebih mahal dibandingkan dengan kloramfenikol, tetapi biaya total yang dikeluarkan termasuk biaya rumah sakit dan lain-lain selama perawatan lebih murah dibandingkan biaya dengan penggunaan kloramfenikol. (Lili 2004).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di rumah sakit swasta Tangerang pada penderita demam tipoid, ternyata penurunan panas pada penderita yang diberi pengobatan dengan seftriakson lebih cepat yaitu rata-

rata 2.98 hari dibandingkan dengan yang diberi kloramfenikol 5.03 hari. Akibatnya lama perawatan penderita yang diberi seftriakson juga lebih cepat. Pemberian obat cukup satu kali sehari dengan seftriakson dibandingkan dengan kloramfenikol 4x sehari dan pada penyuntikan obat pasien juga tidak akan merasa nyeri.

DAFTAR PUSTAKA

Adisasmito AW. 2006. *Penggunaan antibiotik pada terapi demam tifoid anak di RSAB Harapan Kita*. Sari pediatric; Vol. 8 (3):174-180.

Albert MJ, Haider K, Nahar S, Kibriya AKMG, Hossain MA. 1991. *Multiresistant Salmonella typhi in Bangladesh*. Antimicrob Agent Chemoter 27:554-5.

Gopal A, Thomas B, May Ho, PR Sharma, et al. 1995. *Treatment of typhoid fever: Randomized trial of a three-day course of ceftriaxone versus a fourteen-day course of chloramphenicol*. Am J Trop Med Hyg; 52(2):162-5.

Ina Stephens MD and Myron M Leuvine. 2002. *Management of Typhoid Fever in Children*. Ped Inf Dis.: 157-158.

Islam A, Butler T, Kabir I, Alam MH. 1993. *Treatment of typhoid fever with ceftriaxone for 5 days or chloramphenicol for 14 days a randomized clinical trial*. Antimicrob Agents Chemoter; 37: 1572-5.

Lan Ck, Cheng D1, Lassere R. 1986. *Two or three days treatment of typhoid fever with ceftriaxone*. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth; 17:119-24.

Lasserre R, Sangalang RP, Santiago L. 1991. *Three-day treatment of typhoid fever with two different doses of ceftriaxone compared to 14-day therapy with chloramphenicol: a randomized trial*. J Antimicrobial Chemoter; 28: 765-72.

Lili Musnelina, A Fuad Afdhal, Ascobat Gani, Pratiwi Andayani. 2004. *Pola pemberian antibiotika demam tifoid anak di RS Fatmawati Jakarta*. Makara, Kesehatan, 8(1): 27-28.

Lili Musnelina, A. Fuad Afdhal, Ascobat Gani, Pratiwi Andayani. 2004. *Analisis efektifitas biaya pengobatan demam tifoid anak menggunakan kloramfenikol dan seftriakson di rumah sakit Fatmawati Jakarta tahun 2001-2002*. Makara, kesehatan,; 8(2): 59-60.

Mirza S, Karniki S, Maman KZ, Beeching NJ, Hart CA. 2000. *Analysis of plasmid and chromosomal DNA of multi drug – resistance Salmonella. Enterica serovar typhi from Asia*. J. Clin Microbiol; 38: 1449-52.

Moosa A, Carol J, Rubidge. 1989. *Once daily ceftriaxone vs. chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children*. Paed infect Dis J; vol 8 (10): 696-9.

Patel IH, Miller K, Weinfeld R, Spicehandler J. 1981. *Multiple intravenous dose pharmacokinetics of ceftriaxone in man*. Chemo-ther: 27 (suppl 1): 47.

Thong K.L, Bhutta Z.A, Pang T. Dis 2000. *Multi drug – resistant strains of Salmonella enterica serotype typhi are genetically homogenous and coexist with antibiotic – sensitive strains as distinct, independence clones*. Int. J. Infect; 4: 194-7.