

EVALUATION OF ANTIBIOTIC TREATMENT OF TYHOID FEVER IN GARUT REGENCY JANUARY-DECEMBER 2017

**Sitti Fatimah Putri Hasyul, Tita Puspita, Doni Anshar Nuari,
Eriyani Putri Muntaqin, Euis Wartini, Mida Yulia Eka**

Fakultas MIPA-Universitas Garut, Jl. Jati No. 42B, Tarogong Kaler, Garut

Corresponding author: Doni Anshar Nuari (doni@uniga.ac.id)

ARTICLE HISTORY

Received: 24 Mei 2019

Revised: 13 Juni 2019

Accepted: 25 Juli 2019

Abstract

Typhoid fever is an infection disease caused by *Salmonella typhi*, which is ranked the first in West Java's inpatient. Typhoid fever often treat by antibiotic which could increase the side effects and lead to antibiotics resistance when use improperly. This study aims to evaluate the use of antibiotics in patients with typhoid fever in Garut Regency based on right indication, right drug, right dose, and right duration (4R) and potency of drug interaction. This study is a non-experimental study with retrospective data collection with descriptive analysis. From 705 cases in this study, the result shows that percentage of right indication was 96,88%, right drug was 58,27%, right dose was 63,32%, right duration was 49,75%, and there were 2,78% potential interaction moderately.

Key words: Antibiotic, typhoid fever, rational treatment, Garut Regency.

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIBIOTIK PADA PASIEAN DEMAM TIFOID DI KABUPATEN GARUT PADA JANUARI-DESEMBER 2017

Abstrak

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, yang menempati urutan pertama penyakit pada pasien rawat inap di Jawa Barat. Salah satu tata laksana penyakit ini adalah dengan pemberian antibiotik yang penggunaannya perlu dievaluasi untuk menjamin mutu dan efektivitas terapi demam tifoid, meliputi tepat indikasi, obat, dosis, dan lama penggunaan (4T), serta potensi interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di Kabupaten Garut. Penelitian ini merupakan jenis penelitian non eksperimental dengan pengumpulan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian pada 705 kasus, didapatkan data 96,88% tepat indikasi, 58,27% tepat obat, 63,32% tepat dosis, 49,75% tepat lama pemberian, dan terdapat 2,78% potensi interaksi yang moderat (0,29% secara farmakokinetik dan 2,48% secara farmakodinamik). Antibiotik sefotaksim,

seftriakson, dan tiamfenikol merupakan tiga antibiotik terbanyak yang digunakan sebagai pilihan terapi demam tifoid di Kabupaten Garut.

Kata kunci: Antibiotik, demam tifoid, evaluasi penggunaan obat, Kabupaten Garut.

Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi saluran pencernaan yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Penyebaran penyakit ini dapat terjadi melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella* yang ditularkan dari pasien atau karier.^{1,2} Gejala yang ditunjukkan dari penyakit ini biasanya berkembang 1-3 minggu setelah terpapar bakteri yang ditandai dengan demam tinggi, *malaise*, sakit kepala, sembelit, diare, dan pembesaran limpa dan hati.³

WHO (*World Health Organization*) memperkirakan angka kejadian demam tifoid di dunia sebesar 11–20 juta kasus pertahun dan mengakibatkan sekitar 128.000–161.000 kematian pertahun.⁴ Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010, demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit.⁵ Berdasarkan Profil Kesehatan Provinsi Jawa Barat tahun 2012, demam tifoid pada pasien rawat inap menempati urutan ke-1 dengan jumlah kasus mencapai 40.760.⁶

Tata laksana pada demam tifoid diantaranya adalah istirahat, perawatan diet, terapi penunjang serta pemberian antibiotik.⁷ Penggunaan antibiotik sangat penting untuk diperhatikan dan dijaga rasionalitasnya. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat memiliki berbagai dampak negatif, di antaranya perkembangan infeksi menjadi lebih parah, terjadinya komplikasi, waktu tinggal di rumah sakit yang menjadi lebih lama dan meningkatnya risiko kematian. Peresepan yang tidak tepat dapat berkontribusi dalam kejadian resistensi antibiotik.³

Terlepas dari kesalahan dan ketidaktepatan dalam pemberian terapi, hal tersebut akan berpengaruh pada meningkatnya biaya perawatan dan penurunan kualitas pelayanan.³ Oleh karena itu, diperlukan suatu kegiatan untuk menjamin mutu penggunaan obat yang tepat dan rasional, salah satunya adalah Evaluasi Penggunaan Obat (EPO). EPO adalah suatu proses jaminan mutu yang terstruktur, dilaksanakan terus-menerus ditujukan untuk memastikan bahwa obat yang digunakan aman, tepat dan efektif.⁸

Puskesmas merupakan fasilitas pelayanan kesehatan dasar yang menyelenggarakan upaya kesehatan pemeliharaan, peningkatan kesehatan (promotif), pencegahan penyakit (preventif), penyembuhan penyakit (kuratif), dan pemulihan kesehatan (rehabilitatif), yang dilaksanakan secara terpadu, menyeluruh dan berkesinambungan.⁹ Umumnya penanganan demam tifoid tidak memerlukan rujukan, sehingga kasus demam tifoid dapat ditemukan di puskesmas, termasuk di tiga puskesmas Kabupaten Garut yang memiliki fasilitas rawat inap, yaitu Puskesmas Cibatu, Tarogong, dan Cisarupan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien penderita demam tifoid di puskesmas yang tersebar di bagian utara, tengah, dan selatan Kabupaten Garut meliputi ketepatan indikasi, obat, dosis, dan lama penggunaan serta potensi interaksi obat.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif noneksperimental, yaitu penelitian yang berdasarkan data-data yang sudah ada tanpa adanya intervensi terhadap subyek uji, dengan pengambilan data retrospektif. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis demam tifoid yang ditunjang dengan uji Widal positif yang disertai dengan komplikasi noninfeksi dan tercatat dalam rekam medik yang lengkap di Puskesmas Cibatu, Tarogong, dan Cisarupan pada Januari-Desember 2017. Total sampel yang didapatkan pada penelitian ini adalah 705 pasien. Sumber data yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien penderita demam tifoid di Puskesmas Cibatu, Tarogong, dan Cisarupan.

Data penggunaan antibiotika yang didapatkan kemudian dianalisis secara deskriptif untuk menggambarkan rasionalitas penggunaan antibiotika oleh pasien dengan parameter tepat indikasi obat, dosis, dan lama penggunaan (4T), serta potensi interaksi obat. Standar pengobatan yang digunakan sebagai pembandingan dalam penelitian ini yakni Pedoman Pengendalian Demam Tifoid yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan RI (Depkes) tahun 2006 dan WHO tahun 2011.

Hasil

Karakteristik Pasien

Tabel I. Karakteristik Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah (Pasien)	Persentase (%)
Laki-laki	285	40,4
Perempuan	420	59,6

Tabel II. Karakteristik Jumlah Pasien Berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Jumlah (Pasien)	Persentase (%)
0-5	89	12,62
6-11	138	19,57
12-16	70	9,93
17-25	110	15,60
26-35	61	8,65
36-45	75	10,64
46-55	67	9,50
56-65	46	6,52
Di atas 65	49	6,95

Evaluasi Penggunaan Obat

Tabel III. Gambaran Umum Penggunaan Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid

Golongan Antibiotik	Antibiotik	Jumlah (Pasien)	Persentase (%)
Kloramfenikol	Kloramfenikol	61	8,93
	Tiamfenikol	141	20,64
Penisilin	Amoksisilin	15	2,20
Sulfonamid dan Trimetoprim	Kotrimoksazol	13	1,90
Sefalosporin	Seftriakson	143	20,94
	Sefotaksim	283	41,43
	Sefiksim	22	3,22
	Sefadroksil	2	0,29
Fluoroquinolon	Siprofloksasin	3	0,44

Tabel IV. Gambaran Umum Penggunaan Obat Lain pada Pasien Demam Tifoid

Kelas Terapi	Golongan Obat		Nama Obat	Jumlah (Pasien)	Persentase (%)		
Analgetik-antipiretik	Analgetika	Non	Parasetamol	567	30,50		
			Ibuprofen	69	3,71		
			Asam Mefenamat	2	0,11		
Antiulserasi	Antagonis Reseptor H ₂		Ranitidin	419	22,54		
			Penghambat Pompa Proton	Omeprazol	50	2,69	
				Lansoprazol	1	0,05	
			Antasida	Antasida	440	23,67	
Antiemetik	Mukoprotektor		Sukralfat	22	1,18		
			Antagonis Serotonin5-Hydroxytryptamine (HT3)	Ondansetron	108	5,81	
			Antagonis Reseptor Dopamin	Domperidon	20	1,08	
Antidiare	Adsorben		Metoklopramid	5	0,27		
			Elektrolit	Attalpulgit	2	0,11	
Suplemen	Nutrisi		Oralit	5	0,27		
			B-kompleks	B-kompleks	91	4,90	
				Curcuma	7	0,38	
				Vitamin B ₆	8	0,43	
			Imunomodulator		Multivitamin	17	0,91
					Zink	12	0,65
			Imboost®, Imunos®	14	0,75		

Tabel V. Data Pemberian Antibiotik Berdasarkan Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosa		Jumlah	Persentase (%)
Terdapat pemeriksaan laboratorium	Diberi antibiotik	628	89,07
	Tidak diberi antibiotik	22	3,12
Tidak terdapat pemeriksaan laboratorium	Diberi antibiotik	55	7,81
	Tidak diberi antibiotik	0	0

Tabel VI. Ketepatan Indikasi Antibiotik Pasien Demam Tifoid

Ketepatan Indikasi	Jumlah	Persentase (%)
Tepat indikasi	683	96,88
Tidak tepat indikasi	22	3,12

Tabel VII. Ketepatan Obat Antibiotik Pasien Demam Tifoid

Ketepatan Obat	Jumlah	Persentase (%)
Tepat obat	398	58,27
Tidak tepat obat	285	41,73

Tabel VIII. Ketepatan Dosis Antibiotik Pasien Demam Tifoid

Ketepatan Dosis	Jumlah	Persentase (%)
Tepat dosis	252	63,32
Tidak tepat dosis	146	36,68

Tabel IX. Data Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Durasi Penggunaan

Antibiotik	Lama Penggunaan / Durasi	Jumlah	Persentase (%)	Durasi berdasarkan Pedoman
Kloramfenikol	6 hari	1	0,25	14 hari
	7 hari	14	3,52	
	8 hari	34	8,54	
	9 hari	7	1,76	
	10 hari	4	1,01	
Tiamfenikol	3 hari	20	5,03	5-7 hari bebas panas
	4 hari	54	13,57	
	5 hari	36	9,05	
	6 hari	16	4,02	
	7 hari	14	3,52	
Amoksisilin	8 hari	1	0,25	14 hari
	7 hari	4	1,01	
	8 hari	7	1,76	
Kotrimoksazol	9 hari	4	1,01	14 hari
	6 hari	1	0,25	
	7 hari	3	0,75	
	8 hari	5	1,26	

	9 hari	1	0,25	
	10 hari	2	0,50	
	12 hari	1	0,25	
	3 hari	32	8,04	
	4 hari	61	15,33	
	5 hari	34	8,54	
Seftriakson	6 hari	12	3,02	3-5 hari
	7 hari	1	0,25	
	8 hari	3	0,75	
	3 hari	1	0,25	
	4 hari	1	0,25	
	6 hari	2	0,50	
Sefiksिम	7 hari	5	1,26	10 hari
	8 hari	4	1,01	
	9 hari	6	1,51	
	10 hari	4	1,01	
	4 hari	1	0,25	
Siprofloksasin	5 hari	1	0,25	7 hari
	7 hari	1	0,25	

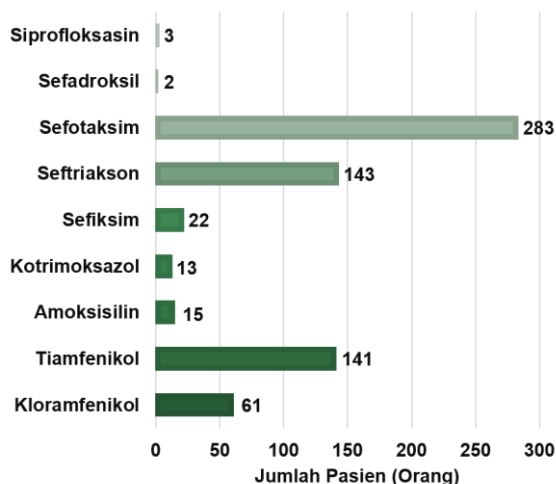
Tabel X. Ketepatan Durasi Antibiotik Pasien Demam Tifoid

Ketepatan Durasi	Jumlah	Persentase (%)
Tepat durasi	198	49,75
Tidak tepat durasi	200	50,25

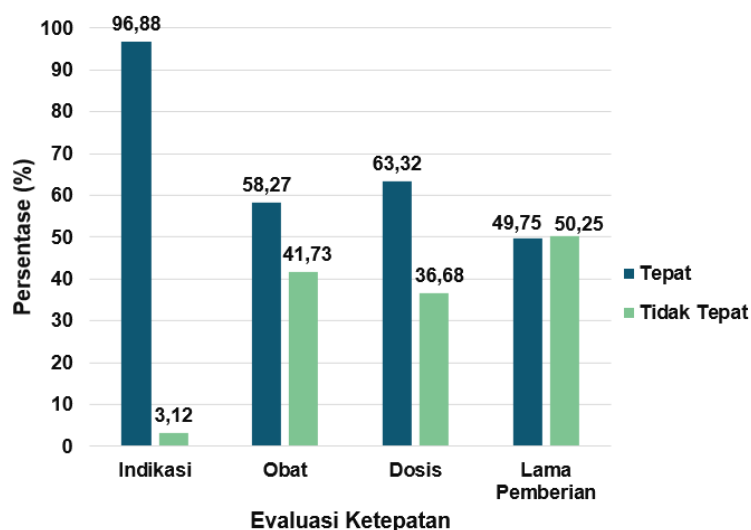
Tabel XI. Potensi Interaksi Obat yang Digunakan Pasien Demam Tifoid

Kategori	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Moderat	Kloramfenikol + B-Kompleks	2	0,29
	Siprofloksasin + Antasida	17	2,49
Minor	Kotrimoksazol + Ondansetron	4	0,59

Gambar I. Gambaran Penggunaan Antibiotik Pasien Demam Tifoid



Gambar II. Gambaran Keseluruhan Parameter 4T



Pembahasan

Karakteristik Pasien

Pasien demam tifoid di Puskesmas Cibatu, Tarogong, dan Cisarupan pada Januari-Desember 2017 berturut-turut adalah 317 pasien, 190 pasien, dan 198 pasien. Berdasarkan data jenis kelamin, dari total keseluruhan 705 pasien, terdapat 285 pasien laki-laki (40,4%) dan 420 pasien perempuan (59,6%) seperti yang terlihat pada Tabel I.

Dari Tabel I dapat dilihat bahwa persentase pasien penderita demam tifoid dari ketiga puskesmas mayoritas adalah perempuan. Menurut Kemenkes pada tahun 2006, prevalensi kejadian demam tifoid berdasarkan jenis kelamin tidak ada perbedaan bermakna antara laki-laki dan perempuan.¹⁰

Berdasarkan usia seperti yang tertera pada Tabel II, insidensi terbesar terjadi pada anak usia sekolah (terutama usia 6-11 tahun), yang berkaitan dengan

aktivitas anak di luar rumah dan sering konsumsi makanan yang tingkat kebersihannya masih kurang yang kemungkinan terkontaminasi *Salmonella typhi* seiring dengan kekebalan tubuh anak yang belum bekerja maksimal merupakan faktor penularan penyakit demam tifoid.^{11,12,13} Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Rizka pada tahun 2010 dan Hanifah pada tahun 2017. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Anggit pada tahun 2018, infeksi bakteri penyebab demam tifoid ini umumnya terjadi karena konsumsi makanan atau minuman yang tercemar akibat pedagang tidak memperhatikan kebersihan diri dan kebersihan alat memasak.¹⁴

Evaluasi Penggunaan Obat – Tepat Indikasi

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) pada penelitian ini meliputi tepat indikasi, obat, dosis, dan durasi penggunaan, serta potensi interaksi obat. Tepat indikasi berkaitan dengan perlu tidaknya pemberian antibiotik sesuai dengan diagnosis yang ditegakkan. Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan melalui hasil penunjang laboratorium, salah satunya adalah uji Widal yang digunakan sebagai parameter laboratorium pada penelitian ini. Dikatakan tepat indikasi apabila pasien mendapatkan terapi antibiotik sesuai dengan hasil uji Widal. Namun, di Puskesmas tidak semua kasus ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium. Pasien yang tidak disertai dengan hasil penunjang laboratorium disebut juga dengan suspek, didiagnosa berdasarkan gejala-gejala yang dialami oleh pasien, pada keadaan ini pasien harus diberikan terapi antibiotik. Sedangkan, pasien yang disertai dengan hasil laboratorium tetapi tidak diberikan terapi antibiotik merupakan ketidaktepatan indikasi karena sudah terdapat indikasi pemberian antibiotik, tetapi tidak diberikan. Pemberian antibiotik sebaiknya segera dimulai setelah diagnosa ditegakkan.

Dari total 705 pasien yang dirawat, terdapat 628 pasien (89,07%) yang disertai penunjang laboratorium dan diberikan antibiotik, 22 pasien (3,12%) yang disertai penunjang laboratorium namun tidak diberikan antibiotik, dan 55 pasien (7,81%) yang tidak disertai penunjang laboratorium dan diberikan antibiotik seperti yang tertera pada Tabel V. Dari hasil tersebut, sebanyak 683 pasien (96,88%) yang tepat indikasi dan 22 pasien (3,12%) yang tidak tepat indikasi.

Evaluasi Penggunaan Obat – Tepat Obat

Tepat obat adalah ketika obat yang diberikan sesuai dengan pedoman terapi. Pada penelitian ini, pedoman terapi demam tifoid yang digunakan adalah pedoman terapi dari Departemen Kesehatan RI tahun 2006 dan WHO tahun 2011. Berdasarkan pedoman terapi dari Depkes dan WHO, terapi demam tifoid dapat menggunakan kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, sefiksim, seftriakson, siprofloksasin, dan levofloksasin.

Berdasarkan Gambar I mengenai data penggunaan antibiotik pasien demam tifoid, antibiotik yang paling banyak digunakan adalah sefotaksim sebanyak 283 pasien (41,43%), seftriakson sebanyak 143 pasien (20,94%), tiamfenikol sebanyak 141 pasien (20,64%), kloramfenikol sebanyak 61 pasien (8,93%), sefiksim sebanyak 22 pasien (3,22%), amoksisilin sebanyak 15 pasien (2,20%), kotrimoksazol sebanyak 13 pasien (1,90%), siprofloksasin sebanyak 3 pasien (0,44%), dan sefadroksil sebanyak 2 pasien (0,29%).

Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah sefotaksim sebanyak 283 pasien (41,43%). Namun, penggunaan sefotaksim pada pasien demam tifoid dengan komplikasi noninfeksi dinilai kurang tepat karena tidak terdapat dalam

pedoman terapi demam tifoid dari Depkes. Untuk pedoman terapi demam tifoid dari WHO, sefotaksim masih menjadi pilihan namun untuk demam tifoid yang kompleks atau parah (*severe*). Selain itu, penggunaan sefadroksil juga dinilai kurang tepat karena sama sekali tidak terdapat dalam pedoman terapi dari Depkes dan WHO. Dari hasil tersebut, sebanyak 398 pasien (58,27%) yang tepat obat dan sebanyak 285 pasien (41,73%) yang tidak tepat obat.

Evaluasi Penggunaan Obat – Tepat Dosis

Tepat dosis adalah besarnya dosis yang diberikan berdasarkan pedoman terapi Depkes dan WHO. Dari data penggunaan antibiotik, didapatkan sebanyak 252 pasien (63,32%) yang tepat dosis dan sebanyak 146 pasien (36,68%) yang tidak tepat dosis. Dosis yang tidak sesuai adalah kloramfenikol dan tiamfenikol yang berdasarkan pedoman terapi Depkes diberikan 4x500 mg, namun pada 26 pasien diberikan kloramfenikol 3x500 mg dan pada 120 pasien diberikan tiamfenikol 3x500 mg.

Pemberian dosis yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan risiko efek samping dan peningkatan toksisitas dari antibiotik. Sedangkan bila dosis yang diberikan kurang dari dosis yang dianjurkan, pengobatan menjadi tidak optimal dan tidak mencapai efek yang diharapkan.¹⁶ Terutama untuk antibiotik di mana efektivitas terapinya juga sangat terkait dengan resistensi, sehingga dosis perlu menjadi perhatian dalam pemenuhan efektivitas terapi.

Evaluasi Penggunaan Obat – Tepat Durasi

Tepat durasi adalah lamanya waktu pemakaian antibiotik berdasarkan pedoman terapi Depkes dan WHO. Dari data penggunaan antibiotik, didapatkan sebanyak 198 pasien (49,75%) tepat durasi dan sebanyak 200 pasien (50,25%) tidak tepat durasi.

Dari data Tabel IX, dapat dilihat bahwa rata-rata antibiotik yang kurang dari durasi penggunaannya sesuai pedoman terapi adalah kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, dan sefiksim. Sedangkan untuk antibiotik yang rata-rata durasi penggunaannya melebihi durasi pedoman terapi adalah seftriakson. Seftriakson berdasarkan pedoman terapi maksimal digunakan 5 hari, namun ada beberapa kasus yang menggunakan hingga 8 hari. Pemberian antibiotik yang terlalu lama atau terlalu singkat akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan dan menyebabkan terjadinya resistensi dan efek samping terhadap antibiotik yang digunakan.^{7,17}

Potensi Interaksi Obat

Pada pedoman terapi demam tifoid, selain antibiotik juga diberikan obat lainnya untuk mengatasi gejala yang dialami oleh pasien. Pada penelitian ini, terdapat beberapa golongan obat yang digunakan bersama dengan antibiotik seperti yang terlihat pada Tabel IV. Penggunaan lebih dari satu obat akan memunculkan interaksi obat.

Interaksi obat yang ditemukan pada Tabel XI, masih termasuk dalam kategori moderat dan minor. Interaksi moderat ditemukan pada penggunaan obat kloramfenikol dan vitamin B kompleks sebanyak 2 kasus (0,29%). Selain itu, interaksi moderat juga ditemukan pada penggunaan obat siprofloksasin dan antasida sebanyak 17 kasus (2,49%). Untuk interaksi minor dapat ditemukan dalam penggunaan obat kotrimoksazol dan ondansetron sebanyak 4 kasus (0,59%). Interaksi yang paling banyak terjadi adalah interaksi antara

siprofloksasin dan antasida. Interaksi antara kedua obat tersebut merupakan interaksi yang terjadi secara farmakokinetik di mana antasida akan menurunkan absorpsi dari siprofloksasin, sehingga penggunaan obat ini masih bisa diatasi dengan penjaduan waktu konsumsi.

Kesimpulan

Dari hasil evaluasi penggunaan obat di Puskesmas Cibat, Tarogong, dan Cisarupan di Kabupaten Garut pada Januari-Desember 2017, didapatkan 96,68% pasien tepat indikasi pemberian antibiotik, sebanyak 58,27% tepat antibiotik, sebanyak 63,32% tepat dosis, dan 49,75% tepat lama pemberian. Antibiotik sefotaksim, seftriakson, dan tiamfenikol merupakan tiga antibiotik terbanyak yang digunakan sebagai pilihan terapi demam tifoid di Kabupaten Garut. Potensi interaksi obat yang ditemukan bersifat moderat, yaitu secara farmakokinetik (0,29% kejadian) dan farmakodinamik (2,48% kejadian).

Daftar Pustaka

1. Tanto Chris, Frans Liwang, Sonia Hanifati, Eka Adip Pradipta. (2014). Kapita Selekta Kedokteran Edisi 4. 74-75, Jakarta: Penerbit Media Aesculapius.
2. Mandal BK, EGL Wilkins, EM Dunbar, RT Mayon-White. (2008) Penyakit Infeksi Edisi 6. 160-164, Jakarta: Penerbit Erlangga.
3. Abdurrachman, Febrina E. (2018): Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Al-Islam Bandung, Farmaka,16(2),87-96.
4. WHO. Typhoid. 2018. Data diperoleh melalui situs internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/typhoid/en/>. Diunduh pada tanggal 18 April 2019.
5. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010. Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011. Available from: <http://www.depkes.go.id/pdf.php>
6. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Barat tahun 2012. Dinas Kesehatan Jawa Barat; 2013. Available from: <http://www.diskes.jabarprov.go.id/application/modules/pages/>.
7. Peraturan Menteri Kesehatan Indonesia nomor 2406 tahun 2011 tentang Penggunaan Umum Penggunaan Antibiotik. Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011. Available from: <http://www.jdih.pom.go.id/showpdf.php>.
8. Siregar Charles, dan E Kumolosari. Farmasi Klinik : Teori dan Penerapan. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2005:292-307p.
9. Peraturan Menteri Kesehatan nomor 74 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2016. Available from: <http://www.jdih.pom.go.id/showpdf.php>
10. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2006): Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.364 Tahun 2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid, data diperoleh dari situs internet: (<http://pdpersi.cp.id/peraturan/kepmenkes/kmk3642006.pdf>). Diunduh pada tanggal 18 April 2019.
11. Rizka GH, Nansy E, Susanti R. (2015): Analisis Efektivitas Seftriakson dan Sefotaksim pada Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Anak di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak.
12. Hanifah HZ, Sari IP, Nuryastuti T. (2018): Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris dan Analisis Biaya Demam Tifoid di Sebuah RS Swasta Kota Semarang, J Sains Farm Klin, 5(1), 1-6.

13. Ramaningrum Galuh, Hema Dewi A, Tiara Perdana P. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kejadian Demam Tifoid pada Anak di RSUD Tugurejo Semarang. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah* [serial online]. 2016. Data diperoleh dari situs internet:<https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/kedokteran/article/view/2596>. Diunduh pada tanggal 18 April 2019.
14. Prehamukti AA. (2018). Faktor Lingkungan dan Perilaku terhadap Kejadian Demam Tifoid, *Higeia*, 2(4), 587-598.
15. Kementerian Kesehatan. (2006). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 364 tahun 2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. Data diperoleh dari situs: <http://pdpersi.cp.id/peraturan/kepmenkes/kmk3642006.pdf>. Diunduh pada tanggal 18 April 2019.
16. Ellin F, Abdurrachman. (2018). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Rumah Sakit Al Islam Bandung. *Jurnal Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran*.16(2) Data diperoleh dari situs: <https://doi.org/10.24198/jf.v16i2.18084.g8479>. Diunduh pada tanggal 18 April 2019.
17. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2011). Modul Penggunaan Obat Rasional. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Data diperoleh dari: <http://www.falmakes.go.id/2014/12/modul-penggunaan-obat-rasional/>. Diunduh pada tanggal 18 April 2019.