
PERBEDAAN EFEKTIVITAS ANTIBIOTIK PADA TERAPI DEMAM TIFOID DI PUSKESMAS BANCAK KABUPATEN SEMARANG TAHUN 2014

Risha Fillah Fithria, Kiki Damayanti dan Risma Putri Fauziah

Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang

e-mail: rishafithria@yahoo.com

ABSTRACT

There are differences on the use of antibiotics on typhoid fever's treatment. However, there was a research concluded that there were no differences between the efficacy of antibiotics on typhoid fever's therapy that shown as fever-free time and treatment duration. The purposes of this study are to determine the various antibiotics that used on typhoid fever's treatment and to compare the efficacy of that antibiotic at Bancak Public Health Center Semarang regency. This study was an analytically survey research, with retrospective data collection from medical records, used purposive sampling method. The research sample was all adult patients' typhoid fever hospitalization at Bancak Public Health Center Semarang regency. Data of antibiotic's efficacy in fever-free time and treatment duration were analyzed with Kruskal-Wallis test. The result showed that the antibiotics used on typhoid fever's treatment at Bancak Public Health Center Semarang regency were chloramphenicol, amoxicillin, cefotaxime, ceftriaxone, and ampicillin. Ceftriaxone was an antibiotic that provided the shortest fever's free-time and duration of treatment. However, there was no statistically significant difference between efficacy of that antibiotics at Bancak Public Health Center Semarang regency ($p>0.05$).

Key words : Antibiotics efficacy, typhoid fever's treatment, fever's free-time, duration of treatment, Bancak Public Health Center.

PENDAHULUAN

Angka kejadian demam tifoid di Indonesia masih tinggi, khususnya di provinsi Jawa Tengah, terutama di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Menurut Depkes RI (2008) tercatat kurang lebih 1488 kunjungan pasien karena demam tifoid di wilayah Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Penatalaksanaan demam tifoid memerlukan antibiotik. Kloramfenikol, ampicilin dan kotrimoksazol merupakan antibiotik yang sering digunakan dalam pengobatan demam tifoid (Sidabutar dan Satari, 2010). Kloramfenikol masih digunakan sebagai pilihan pertama untuk pengobatan demam tifoid karena efektif, murah, mudah didapat dan dapat diberikan secara oral. Kloramfenikol juga dapat diberikan secara tunggal ataupun dikombinasikan dengan antibiotik golongan lain. Namun, dalam lima tahun terakhir telah dilaporkan bahwa adanya resistensi *Salmonella thypi* terhadap pemberian antibiotik ganda (kloramfenikol, ampicillin dan kotrimoksazol) yang mengakibatkan tidak dapat tertanggulangnya kasus demam berat, sehingga dapat berakibat fatal pada anak. Selain itu, pemakaian kloramfenikol juga mempunyai efek samping terhadap penekanan sumsum tulang dan dapat menyebabkan anemia aplastik (Rampengan, 2013).

Seftriakson juga merupakan antibiotik yang sering digunakan pada pengobatan demam tifoid, terutama sebagai alternatif pilihan apabila terjadi resistensi. Seftriakson lebih cepat menunjukkan waktu bebas panas sehingga lama terapi lebih singkat, efek samping lebih ringan dan angka kekambuhan lebih rendah dibandingkan kloramfenikol (Sidabutar dan Satari, 2010). Namun, dari segi harga, seftriakson merupakan antibiotik yang paling mahal dibandingkan dengan antibiotik yang lain. Selain seftriakson, siprofloksasin dan sefotaksim juga merupakan alternatif pilihan antibiotik pada pengobatan demam tifoid apabila terjadi resistensi. Sampai saat ini, terdapat pilihan antibiotik yang berbeda-beda dalam mengobati demam tifoid. Berdasarkan

penelitian yang dilakukan oleh Rampengan (2013), empat antibiotik (kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksime dan azitromisin) yang digunakan dalam pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi pada anak di RSUD Prof. Dr. R. D. Kandau, Manado, memberikan efektivitas yang tidak berbeda bermakna yang dilihat dari lama perawatan dan waktu bebas panas.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah ada perbedaan efektivitas dari macam penggunaan antibiotik yang berbeda pada demam tifoid pasien rawat inap dewasa tanpa komplikasi di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan evaluasi bagi pihak Puskesmas untuk memilihkan terapi antibiotik pada demam tifoid dewasa tanpa komplikasi. Apabila terdapat perbedaan efektivitas dari macam antibiotik yang digunakan, maka apoteker di puskesmas dapat memilih antibiotik yang memberikan waktu bebas panas dan lama perawatan yang paling singkat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian survei analitik dengan pengambilan data secara retrospektif pada data rekam medik pasien yang dirawat di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang pada periode 1 Januari 2014 sampai dengan 31 Desember 2014. Sampel penelitian diambil secara *purposive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien dewasa demam tifoid tanpa komplikasi; pasien demam tifoid yang dirawat inap di Puskesmas Bancak dengan hasil uji Widal positif; dan pasien yang menyelesaikan pengobatan dan dinyatakan sembuh oleh dokter. Semua pasien yang pulang dengan paksa dan data rekam mediknya tidak lengkap tidak disertakan dalam penelitian.

Data yang diambil dari rekam medik meliputi data demografi (usia dan jenis kelamin), data suhu badan, data pemeriksaan laboratorium, jenis terapi, serta respon terapi berupa waktu bebas panas dan lama perawatan. Waktu bebas panas adalah rentang waktu dalam jam antara pemberian antibiotik sampai tercapai suhu badan $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$. Suhu badan tersebut harus stabil selama 48 jam atau lebih. Lama perawatan adalah lamanya hari perawatan dari pertama pasien masuk ruang perawatan sampai pasien tersebut dinyatakan sembuh dan diperbolehkan pulang oleh dokter. Data-data tersebut dicatat pada formulir pengambilan data yang dirancang sesuai dengan kebutuhan penelitian, kemudian direkam menggunakan format *microsoft office excell*. Data demografi pasien disajikan secara deskriptif. Waktu bebas panas dan lama perawatan dibandingkan menggunakan uji Kruskal-Wallis (taraf kepercayaan 95%) menggunakan program SPSS versi 17. Indikator adanya perbedaan yang bermakna apabila nilai signifikansi $< 0,05$.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada pasien dewasa demam tifoid yang dirawat inap di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Pasien dewasa demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi adalah 71 pasien. Pasien demam tifoid yang menjalani rawat inap didominasi oleh pasien laki-laki (54,93%) daripada pasien perempuan (45,07%). Sebagian besar pasien berusia produktif yaitu 15-44 tahun (81,69%).

Hasil penelitian yang tersaji pada tabel I menunjukkan 26 pasien dari 71 pasien mendapatkan terapi sefotaksim (2x1 gram), dan hanya 4 orang pasien yang mendapatkan ampicillin (3x1 gram). Tabel II dan III menunjukkan respon terapi berbagai antibiotik yang digunakan pada penelitian ini, yaitu waktu bebas panas dan lama perawatan. Waktu bebas panas yang paling cepat dicapai pasien yang mendapatkan terapi seftriakson yaitu 14,73 jam, kemudian diikuti sefotaksim (18,96 jam), amoksisilin (19,13 jam), kloramfenikol (21,2 jam), dan ampicillin (24 jam). Hasil uji Kruskal-Wallis menyatakan tidak ada perbedaan yang bermakna pada waktu bebas panas antara kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin ($p > 0,05$).

Lama perawatan yang paling singkat terdapat pada pasien yang mendapatkan terapi seftriakson (3,45 hari), kemudian diikuti amoksisilin (3,63 hari), sefotaksim (3,64 hari), kloramfenikol (3,93 hari), dan ampicillin (4 hari). Setelah diuji menggunakan uji Kruskal-Wallis, tidak ada perbedaan yang bermakna pada lama perawatan dari kelima macam antibiotik tersebut ($p > 0,05$).

Tabel I. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Usia dan Jenis Antibiotik yang diresepkan

| Kategori Usia | Kloramfenikol (3x1 gram) | Amoksisilin (3x1 gram) | Sefotaksim (2x1 gram) | Seftriakson (1x1 gram) | Ampisillin (3x1 gram) | Jml |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------|
| Produktif (15 – 44 th) | 14 | 13 | 20 | 7 | 4 | 58 |
| Prasenilis (45-59 th) | 0 | 3 | 3 | 1 | 0 | 7 |
| Lansia (60-70 th) | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 5 |
| Lansia resiko tinggi (>70 th) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Total | 15 | 16 | 26 | 10 | 4 | 71 |

Tabel II. Respon Waktu Bebas Panas Terapi Aantibiotik

| Macam Antibiotik | Waktu Bebas Panas (jam) | | | P |
|------------------|-------------------------|---------|----------|-------|
| | Rerata | Minimal | Maksimal | |
| Kloramfenikol | 21,2 | 12 | 48 | 0,122 |
| Amoksisilin | 19,13 | 12 | 36 | |
| Sefotaksim | 18,96 | 12 | 48 | |
| Seftriakson | 14,73 | 6 | 30 | |
| Ampisillin | 24 | 18 | 36 | |

Tabel III. Respon Lama Perawatan Terapi Antibiotik

| Macam Antibiotik | Lama perawatan (hari) | | | P |
|------------------|-----------------------|---------|----------|-------|
| | Rerata | Minimal | Maksimal | |
| Kloramfenikol | 3,93 | 3 | 6 | 0,454 |
| Amoksisilin | 3,63 | 3 | 5 | |
| Sefotaksim | 3,64 | 3 | 5 | |
| Seftriakson | 3,45 | 3 | 5 | |
| Ampisillin | 4 | 4 | 4 | |

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pasien demam tifoid rawat inap di Puskesmas Bancak pada tahun 2014 lebih didominasi laki-laki daripada perempuan, yang mirip dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Hasibuan (2010) yaitu angka kejadian demam tifoid pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Pramitasari (2013) mengenai faktor resiko kejadian penyakit demam tifoid juga menyimpulkan bahwa secara statistik variabel jenis kelamin berhubungan dengan kejadian demam tifoid. Resiko kejadian demam tifoid pada laki-laki lebih tinggi 3,841 kali dibandingkan dengan perempuan. Hal tersebut terjadi karena laki-laki lebih sering melakukan aktivitas di luar rumah dan mengkonsumsi makanan siap saji yang biasanya banyak mengandung penyedap rasa dan kebersihannya belum terjamin, sehingga tidak menutup kemungkinan bahwa makanan atau minuman yang dikonsumsi di luar rumah tersebut terinfeksi *Salmonella thypi* (Musnelina dkk, 2004). Sumber lain menyebutkan bahwa angka kejadian demam tifoid antara laki-laki dan perempuan hampir sama (Rampengan, 2013).

Kategori usia yang digunakan pada penelitian ini didasarkan penggolongan usia oleh Depkes RI (2011). Persentase tertinggi angka kejadian demam tifoid di Puskesmas Bancak terjadi pada kategori usia produktif, karena pada kategori usia tersebut kemungkinan pasien sering melakukan aktivitas di luar rumah sehingga memungkinkan untuk terinfeksi *Salmonella thypi* (Nainggolan, 2010). Demam tifoid masih terjadi pada kategori usia lanjut dan usia lanjut resiko tinggi meskipun jumlahnya sedikit, karena pada kedua kategori usia tersebut terjadi penurunan kekebalan daya tahan tubuh sehingga lebih beresiko untuk terinfeksi *Salmonella thypi* (Kemenkes RI, 2014).

Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Nainggolan (2010) dan Hasibuan (2010) yang menyatakan bahwa angka kejadian demam tifoid tertinggi yaitu pada pasien

dewasa berumur 21 – 30 tahun. Sumber lainnya menyebutkan bahwa kejadian demam tifoid terbanyak diderita oleh pasien dengan usia lebih dari 20 tahun. Hasil penelitian tersebut juga menyatakan bahwa secara statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara kejadian demam tifoid dengan usia Pramitasari (2013).

Antibiotik yang sering digunakan dalam pengobatan demam tifoid adalah seftriakson. Pemberian seftriakson pada pengobatan demam tifoid lebih dianjurkan daripada kloramfenikol karena seftriakson tidak mudah menyebabkan resistensi, mempunyai efek samping minimal dan telah terbukti efikasinya secara klinis (Sidabutar dan Satari, 2010). Antibiotik yang digunakan pada pengobatan demam tifoid di Puskesmas Bancak kabupaten Semarang tahun 2014 adalah kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin dengan bentuk sediaan injeksi. Antibiotik yang paling banyak digunakan pada pengobatan demam tifoid di Puskesmas Bancak tahun 2014 adalah sefotaksim. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Haryanti dkk. (2009) yang menyatakan bahwa sefotaksim merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan untuk pengobatan demam tifoid pada pasien anak. Sefotaksim merupakan golongan sefalosporin generasi III yang memiliki spektrum kerja yang sangat luas, aktivitas antibakterinya lebih kuat dan efek sampingnya relatif lebih rendah (Tjay dan Rahardja, 2002).

Sampai saat ini, kloramfenikol masih merupakan antibiotik pilihan pada pengobatan demam tifoid karena efektivitasnya terhadap *Salmonella thypi* dan harganya juga relatif murah. Namun, dengan banyaknya informasi mengenai timbulnya *Salmonella thypi* yang resisten terhadap kloramfenikol membuat para ahli mencari alternatif antibiotik lain yang terbaik untuk pengobatan demam tifoid (Musnelina, 2004). Selain itu, kloramfenikol juga memiliki efek samping berupa penekanan sumsum tulang dan anemia aplastik (Rampengan, 2013).

Amoksisilin dan ampicillin juga digunakan untuk pengobatan demam tifoid pasien rawat inap di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Amoksisilin dan ampicillin mempunyai spektrum dan aktivitas antibakteri yang sama. Namun, dalam hal kemampuan menurunkan demam, efektivitas amoksisilin dan ampicillin lebih kecil dibandingkan dengan kloramfenikol (Musnelina, 2004).

Respon terapi pada penelitian ini dilihat dari waktu bebas panas dan lama perawatan. Waktu bebas panas merupakan salah satu parameter keberhasilan pengobatan demam tifoid, bila suhu badan turun berarti pengobatannya berhasil, sedangkan bila suhu tetap tinggi mungkin ada infeksi lain, komplikasi, atau terjadi *multidrug resistant Salmonella thypi*. Antibiotik yang memberikan waktu bebas panas paling cepat adalah seftriakson. Namun, setelah diuji menggunakan uji Kruskal-Wallis, tidak ada perbedaan yang bermakna pada waktu bebas panas antara kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian Rampengan (2013) yang mengungkapkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada waktu bebas panas antara kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksim dan azitromisin pada pengobatan demam tifoid.

Lama perawatan pada penelitian ini berkisar antara 3 – 6 hari. Hasil penelitian ini lebih singkat dibandingkan penelitian Hasibuan (2010) yang menyebutkan bahwa lama perawatan penggunaan antibiotik pada pengobatan demam tifoid di Rumah Sakit Sri Pamela PTPN 3 Tebing Tinggi berkisar 3 – 13 hari. Kisaran lama perawatan yang lebih singkat dibandingkan hasil penelitian Hasibuan (2010) dapat dikaitkan dengan status komplikasi pasien demam tifoid, subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid tanpa komplikasi.

Rata-rata lama perawatan pada penelitian ini berkisar antara 3,45 – 4 hari. Rata-rata lama perawatan yang paling cepat adalah pasien yang menerima terapi dengan seftriakson. Namun, setelah diuji menggunakan uji Kruskal-Wallis, tidak ada perbedaan yang bermakna pada lama perawatan dari kelima macam antibiotik tersebut ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Rampengan (2013), bahwa tidak ada perbedaan lama perawatan antara kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksim dan azitromisin pada pengobatan demam tifoid.

Kloramfenikol dan ampicillin merupakan antibiotik pilihan utama dalam pengobatan demam tifoid selama puluhan tahun sampai akhirnya timbul resistensi yang disebut *multidrug resistant Salmonella thypi* (MDRST). MDRST adalah resistensi terhadap antibiotik pilihan utama dalam pengobatan demam tifoid yang disebabkan penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan perubahan faktor intrinsik dalam mikroba. Seftriakson dan siprofloksasin merupakan antibiotik pilihan yang digunakan apabila terjadi MDRST (Sidabutar dan Satari, 2010).

Pemberian seftriakson dalam pengobatan demam tifoid di rumah sakit lebih dianjurkan dibandingkan kloramfenikol. Seftriakson lebih cepat menunjukkan waktu bebas panas sehingga lama terapi lebih singkat, efek samping lebih ringan dan angka kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan kloramfenikol (Sidabutar dan Satari, 2010). Namun, pada pengobatan demam tifoid di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang seftriakson jarang digunakan. Seftriakson digunakan sebagai alternatif apabila bakteri sudah resisten terhadap antibiotik lainnya, seperti amoksisilin, kloramfenikol, sefotaksim dan ampicillin. Sefotaksim merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan pada pengobatan demam tifoid pasien rawat inap di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Seftriakson dan sefotaksim merupakan antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki spektrum kerja yang sangat luas dan sangat efektif terhadap bakteri Gram negatif. Namun, harga seftriakson lebih mahal dibandingkan sefotaksim, sehingga hal ini yang mungkin menjadi salah satu penyebab jarang digunakannya seftriakson pada pengobatan demam tifoid di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada waktu bebas panas dan lama perawatan antara kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin pada pengobatan demam tifoid dewasa tanpa komplikasi. Hal ini dapat memperkuat hasil penelitian Rampengan (2013) yang mengungkapkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada waktu bebas panas dan lama perawatan antara kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksim dan azitromisin dalam pengobatan demam tifoid. Meskipun pada penelitian ini macam antibiotik yang digunakan, cara pemberian dan kategori pasien berbeda, ternyata respon terapi yang dihasilkan sama-sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada waktu bebas panas dan lama perawatan. Oleh karena itu, kloramfenikol, tiamfenikol, sefiksim, azitromisin, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin sama-sama efektif dalam menangani demam tifoid berdasarkan waktu bebas panas dan lama perawatan. Kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin memiliki efektifitas klinik yang sama. Namun, dari segi harga yang paling murah adalah ampicillin, kemudian diikuti kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim dan seftriakson (IAI, 2010).

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif sehingga tidak dapat ditelusuri alasan penggunaan antibiotik yang berbeda pada tiap kategori usia pasien demam tifoid dewasa. Oleh sebab itu, tidak dapat dibahas lebih lanjut hal yang mendasari pemilihan antibiotik yang berbeda pada tiap kategori usia yang sama pada pasien demam tifoid dewasa. Sebaiknya, perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait efektivitas terapi antibiotik pada pasien demam tifoid dewasa tanpa komplikasi dengan desain prospektif. Penelitian tersebut akan mengikuti perkembangan keberhasilan terapi pasien dengan indikator perbaikan klinis maupun mikrobiologis, serta akan mengikuti juga adanya efek samping yang muncul, sehingga dapat memberikan informasi yang lebih lengkap.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Antibiotik yang menunjukkan waktu bebas panas paling cepat adalah seftriakson, namun secara statistik tidak ada perbedaan waktu bebas panas yang bermakna antara kelima antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid pada pasien rawat inap di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang. Antibiotik yang menunjukkan lama perawatan paling singkat adalah seftriakson, namun secara statistik tidak ada perbedaan lama perawatan yang bermakna antara kelima antibiotik yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid pada pasien rawat inap di Puskesmas Bancak Kabupaten Semarang.

Saran

Bagi peneliti selanjutnya, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan subjek yang lebih besar secara prospektif untuk dapat mengevaluasi keberhasilan dan kegagalan terapi, perbaikan klinis maupun mikrobiologis, alasan pemilihan antibiotik, serta mengevaluasi berbagai faktor yang dapat mempengaruhi lama perawatan; serta perlu dilakukan penelitian lanjutan secara prospektif tentang efek samping dan resiko resistensi antibiotik kloramfenikol, amoksisilin, sefotaksim, seftriakson dan ampicillin. Data hasil penelitian tersebut dapat digabungkan dengan hasil

penelitian ini, sehingga dapat digunakan sebagai referensi oleh dokter untuk pemilihan antibiotik dalam pengobatan demam tifoid di puskesmas dengan harga yang paling murah, efek samping ringan dan resiko resistensi minimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI, 2006, *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/Menkes/SK/V/2006 Tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2 – 29
- Depkes RI, 2008, *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 105 – 107, 199
- Depkes RI, 2011, *Data Penduduk Sasaran Program Pembangunan Kesehatan Tahun 2011-2014*, Pusat Data dan Informasi Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 5 – 6
- Haryanti, S., Dewi, D.R., dan Wirawan, A., 2009, Evaluasi Penggunaan Obat Demam Tifoid pada Pasien Anak di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. H. Soewondo Kendal Periode Januari – Juni 2007, *Media Farmasi Indonesia*, **4**(2), 448 – 456
- Hasibuan, S.I., 2010, Karakteristik Penderita Demam Tifoid Rawat Inap di Rumah Sakit Sri Pamela PTPN 3 Tebing Tinggi tahun 2004 – 2008, *Skripsi*, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara
- IAI, 2010, *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, 102, 105, 113, 141, 142, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta,
- Kemenkes RI, 2014, *Situasi dan Analisis Lanjut Usia*, Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 1 – 6
- Musnelina, L., Afdhal, A.F., Gani, A. dan Andayani, P., 2004, Pola Pemberian Antibiotika Pengobatan Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002, *Makara Kesehatan*, **8**(1), 27 – 31
- Nainggolan, R.N.F., 2010, Karakteristik Penderita Demam Tifoid Rawat Inap di Rumah Sakit Tentara TK-IV 01.07.01 Pematangsiantar Tahun 2008, *Skripsi*, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara
- Pramitasari, O.P., 2013, Faktor Resiko Kejadian Penyakit Demam Tifoid pada Penderita yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Ungaran, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, **2**(1), 1 – 10
- Rampengan, N.H., 2013, Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa Komplikasi pada Anak, *Sari Pediatri*, **14**(5), 271 – 276
- Sidabutar, S. dan Satari, H.I., 2010, Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak: Kloramfenikol atau Seftriakson?, *Sari Pediatri*, **11**(6), 434 – 439
- Tjay, T.H. dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi 6, PT Elex Media Komputindo, Jakarta
-