

**ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN
DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE 2023**

Skripsi

Oleh :

RENITTA ANGGRAENI

2118031008



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK
EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN
DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE 2023**

**Oleh:
Renitta Anggraeni**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA FARMASI**

Pada

**Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN
KLINIS PASIEN DEMAM TIFOID DI
INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT
UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE 2023**

Nama Mahasiswa

: Renitta Anggraeni

No. Pokok Mahasiswa

: 2118031008

Program Studi

: Farmasi

Fakultas

: Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes
NIP. 197609032005012001

apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm
NIP. 199203272022032013

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes**



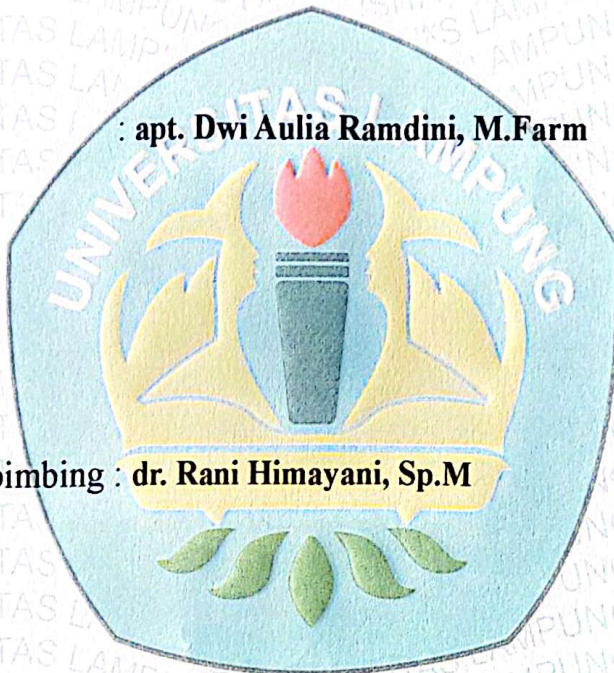
Sekretaris

: **apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm**

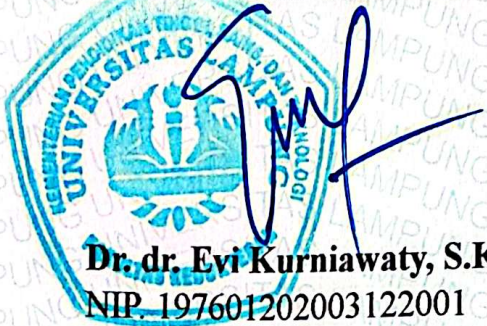


Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Rani Himayani, Sp.M**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 06 Agustus 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Renitta Anggraeni

Nomor Pokok Mahasiswa : 2118031008

Tempat Tanggal Lahir : Pringsewu, 04 Maret 2003

Alamat : Jl. Enggal Rejo, Sidoharjo, Pringsewu

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE 2023”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini disertakan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 19 Agustus 2025

Pembuat Pernyataan



Renitta Anggraeni

NPM. 2118031008

RIWAYAT HIDUP

Renitta Anggraeni lahir di Pringsewu tanggal 04 Maret 2003. Penulis lahir dari pasangan Bapak Antoni dan Ibu Asih Sayekti dan merupakan anak pertama dari tiga bersaudara yakni Evelin Zahra Arlista, dan Neal Dzakian. Penulis memiliki riwayat pendidikan sebagai berikut : SD Muhammadiyah Pringsewu sejak tahun 2009 kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 3 Pringsewu pada tahun 2015 dan lulus pada tahun 2018. Penulis melanjutkan Sekolah Menengah Atas di SMAN 1 Pringsewu ditahun yang sama dan lulus tiga tahun berikutnya. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan dan diterima menjadi mahasiswa baru di Fakultas Kedokteran Jurusan Farmasi Program Studi Farmasi Universitas Lampung pada tahun 2021.

Penulis menjalani masa kuliah dengan aktif dalam beberapa perlombaan dan organisasi. Penulis berkesempatan untuk dapat bergabung di organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Unila selama 2 tahun sebagai staf dan bendahara departemen pendidikan dan keilmuan. Penulis juga menjadi bagian di organisasi Lunar (*Lampung University Medical Research*) sebagai staf ilmiah selama 2 tahun.

5. Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan
6. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan

QS. Al-Insyirah: 5-6

Dengan penuh rasa syukur dan kerendahan hati,
ku persembahkan karya sederhana ini kepada
orang yang sangat saya sayangi ; Bapak, Ibu, dan Adik.

SANWACANA

Puji syukur penulis sampaikan atas kehadiran Allah Subhanahu Wa Taala, atas rahmat, nikmat, dan hidayah-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE 2023”**. Shalawat beserta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan, masukan, bantuan, dorongan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM. sebagai Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Oktafany, M.Pd. Ked., selaku Wakil Dekan 1 Bidang Akademik dan Kerja Sama;
4. dr. Roro Rukmi Windi Perdani, M.Kes., Sp. A(K)., selaku Wakil Dekan II Bidang Umum dan Keuangan;
5. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni;
6. dr. Rani Himayani, Sp. M selaku Kepala Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepala penulis. Terima kasih atas ilmu, arahan, serta masukan

dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa ...
di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;

7. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M. Kes selaku Dosen Pembimbing Pertama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta memberikan masukan dan dorongan kepala penulis. Terima kasih atas ilmu, arahan, serta masukan dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
8. apt. Dwi Aulia Ramdini, M.Farm selaku Dosen Pembimbing Kedua dan Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan masukan dan motivasi kepada penulis. Terima kasih atas ilmu, arahan, masukan serta nasihat dalam proses penyusunan skripsi ini dan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
9. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
10. Seluruh staf dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu proses penyusunan skripsi ini;
11. Seluruh staf Bidang Pendidikan dan Pelatihan (Diklat) Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu proses administratif perizinan selama melakukan penelitian;
12. Seluruh staf Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu proses pengumpulan data selama penelitian berlangsung;
13. Bapak dan Ibu tercinta atas kasih sayang yang tak terhingga, doa yang tak pernah putus, serta dukungan moril dan materil yang telah Bapak dan Ibu berikan sejak awal hingga skripsi ini terselesaikan. Segala jerih payah dan pengorbanan yang Bapak dan Ibu lakukan menjadi semangat dan kekuatan terbesar dalam perjalanan studi penulis. Terima kasih telah menguatkan dan menjadi *support system* terbaik bagi penulis;
14. Evelin dan Neal yang senantiasa memberikan semangat dan keceriaan. Terima kasih atas doa dan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini.

15. Kepada seseorang yang tidak kalah penting kehadirannya, Bayu Nugroho yang telah menemani dan menjadi salah satu penyemangat bagi penulis. Terima kasih telah menemani, mendukung atau pun menghibur dalam kesedihan, mendengarkan keluh kesah, memberikan semangat untuk pantang menyerah;
16. Sahabat sejawat, Diana dan Ulfi yang senantiasa memberi semangat, berbagi ilmu, dan menjadi tempat bertukar pikiran dalam suka maupun duka. Terima kasih telah menjadi teman curhat, teman main, serta teman terbaik bagi penulis;
17. Teman satu bimbingan Yasmin dan Shofi yang telah menjadi teman berbagi keluh kesah, saling menyemangati, dan turut berkontribusi banyak untuk menyelesaikan skripsi ini;
18. Teman-teman SMA Muti, Ely, Kharisma, Zahra, dan Dina yang telah memberikan dukungan, semangat, dan selalu mendengarkan keluh kesah penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
19. Teman-teman Kuliah Kerja Nyata Kecubung Jaya Prisca, Kirana, Fina, kak Torik, Rouf, dan Iswan yang telah menambahkan cerita yang seru dan menarik selama 40 hari di perjalanan studi;
20. DPA F18bril, terima kasih telah menjadi keluarga pertama di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta memberikan motivasi dan pembelajaran untuk bertahan selama perkuliahan;
21. Keluarga Purin-Pirimidin angkatan 2021 terima kasih atas kebersamaan yang telah kita lewati selama ini. Semoga kedepannya kita dapat meraih kesuksesan bersama;
22. HIMAFARSI (Himpunan Mahasiswa Farmasi) Unila dan LUNAR (*Lampung University Medical Research*) Fakultas Kedokteran Unila yang telah memberikan ilmu dalam organisasi dan kenangan indah dalam perjuangan mahasiswa;
23. Departemen Pendidikan dan Keilmuan yang telah memberikan banyak pelajaran, saling membantu, dan dukungan yang luar biasa hingga penulis sampai pada titik ini;

24. Divisi Ilmiah terima kasih untuk semua *support* dan semangat yang selalu diberikan kepada penulis;
25. Seluruh kakak tingkat, adik tingkat, dan teman-teman yang telah menjadi teman baik dan membantu penulis selama di Fakultas Kedokteran serta memberikan dukungan dan motivasi selama ini;
26. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Peneliti menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan. Peneliti berharap agar skripsi ini dapat dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca.

Bandar Lampung, 19 Agustus 2025
Penulis

Renitta Anggraeni

ABSTRACT

ANALYSIS OF RATIONALITY OF EMPIRICAL ANTIBIOTIC USE AND CLINICAL OUTCOMES OF TYPHOID FEVER PATIENTS IN THE INPATIENTS OF DR. H. ABDUL MOELOEK REGIONAL GENERAL HOSPITAL IN 2023

By

RENITTA ANGGRAENI

Background: Typhoid fever is an infectious disease that still frequently occurs in Indonesia. Empirical antibiotic therapy needs to be administered rationally to prevent resistance and improve clinical outcomes. The aim of this study was to determine the relationship between the rational use of antibiotics and the clinical outcomes of patients with typhoid fever.

Methods: This was an observational analytic study with a retrospective cross-sectional design. The inclusion criteria were hospitalized patients with typhoid fever aged 26–65 years who received antibiotic therapy, while the exclusion criteria were patients who continued treatment elsewhere, died, or developed other disease complications. Data were collected using purposive sampling. Antibiotic evaluation was conducted using the “5 rights” method: right indication, right drug, right dose, right timing, and right duration. Data were analyzed using the Mann-Whitney test with a significance level of $\alpha = 0.05$.

Results: A total of 86 patients met the inclusion criteria. Of the antibiotics evaluated, 80 (93%) were classified as rational, while 6 (7%) were deemed irrational. The most common irrationality was in the category of inappropriate duration of administration (6 prescriptions, 7%), while the categories of right indication, right drug, right dose, and right timing were all deemed appropriate (100%). Bivariate analysis showed a significant relationship between the rationality of antibiotic use and the length of hospital stay (p -value = 0.001), as well as the duration of fever reduction (p -value = 0.008).

Conclusion: There is a relationship between the rationality of empirical antibiotic therapy and the clinical outcomes of patients with typhoid fever.

Keywords: Clinical outcomes, Empirical antibiotics, Typhoid fever

ABSTRAK

ANALISIS RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIS TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE 2023

Oleh

RENITTA ANGGRAENI

Latar Belakang: Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang masih sering terjadi di Indonesia. Terapi antibiotik empiris perlu diberikan secara rasional untuk mencegah resistensi dan meningkatkan luaran klinis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis pasien demam tifoid

Metode: Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain *cross sectional* secara retrospektif. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien demam tifoid rawat inap dengan rentang usia 26–65 tahun yang menerima terapi antibiotik serta kriteria eksklusi yaitu pasien yang melanjutkan pengobatan di tempat lain, meninggal, atau mengalami komplikasi penyakit lain. Data dikumpulkan dengan metode *purposive sampling*. Evaluasi antibiotik menggunakan metode 5 tepat yaitu tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat waktu pemberian dan tepat durasi pemberian serta dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* dengan nilai signifikansi $\alpha = 0,05$

Hasil: Sebanyak 86 pasien memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 80 antibiotik (93%) tergolong rasional, sedangkan 6 antibiotik (7%) dinilai tidak rasional dengan jumlah ketidaktepatan paling banyak yaitu pada kategori tidak tepat durasi pemberian yaitu 6 peresepan (7%), sedangkan kategori tepat indikasi, tepat dosis, tepat obat dan tepat waktu pemberian seluruhnya dikatakan tepat (100%). Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang signifikan antara rasionalitas penggunaan antibiotik dengan lama hari rawat inap ($p\text{-value} = 0,001$), serta dengan lama hari penurunan demam ($p\text{-value} = 0,008$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien demam tifoid.

Kata Kunci: Antibiotik empiris, Demam tifoid, Luaran klinis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Institusi Kesehatan	5
1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan	5
1.4.4 Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Demam Tifoid	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi.....	7
2.1.3 Etiologi	8
2.1.4 Patogenesis	9
2.1.5 Manifestasi Klinis	11
2.1.6 Penegakan Diagnosis	13
2.1.7 Tatalaksana.....	14

2.1.8 Terapi Antibiotik Empiris pada Demam Tifoid	17
2.1.9 Kegagalan Terapi	21
2.2 Antibiotik	21
2.2.1 Definisi	21
2.2.2 Penggolongan Antibiotik	21
2.2.3 Prinsip Penggunaan Antibiotik	24
2.2.4 Resistensi Antibiotik	25
2.3 Luaran Klinis Pasien Demam Tifoid	27
2.4 Evaluasi Penggunaan Terapi Antibiotik	28
2.4 Metode Ketepatan	29
2.5 Kerangka Teori	35
2.6 Kerangka Konsep	36
2.7 Hipotesis Penelitian	36

BAB III METODE PENELITIAN 37

3.1 Desain Penelitian	37
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	37
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	37
3.3.1 Populasi	37
3.3.2 Sampel	38
3.3.3 Besar sampel populasi dan teknik pengambilan sampel	39
3.4 Identifikasi Variabel	40
3.4.1 Variabel <i>Independent</i> (Bebas)	40
3.4.2 Variabel <i>Dependent</i> (Terikat)	40
3.5 Definisi Operasional	41
3.6 Instrumen dan Prosedur Penelitian	41
3.6.1 Instrumen Penelitian	41
3.6.2 Alur Penelitian	42
3.7 Teknik Analisis Data	42
3.7.1 Pengolahan Data	42
3.7.2 Analisis Data	43
3.8 Etika Penelitian	44

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1 Hasil Penelitian	45
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	45
4.1.2 Profil Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien Demam Tifoid.....	47
4.1.3 Penilaian Terhadap Penggunaan Antibiotik	47
4.1.4 Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien Demam Tifoid.....	49
4.2 Pembahasan	50
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	50
4.2.2 Profil Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien Demam Tifoid.....	51
4.2.3 Penilaian Terhadap Penggunaan Antibiotik Menggunakan Metode Ketepatan	52
4.2.4 Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien Demam Tifoid.....	55
4.3 Keterbatasan Penelitian	56
 BAB V SIMPULAN DAN SARAN	 57
5.1 Simpulan.....	57
5.2 Saran	58
 DAFTAR PUSTAKA.....	 59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. PPAB RSUDAM Tahun 2022 Untuk Demam Tifoid.....	18
2. Rekomendasi Antibiotik Untuk Demam Tifoid	19
3. Persentase Angka Resistensi Antibiotik Demam Tifoid.....	27
4. Definisi Operasional.....	41
5. Karakteristik Subjek Penelitian.....	46
6. Rata-rata Hari Rawat Inap dan Penurunan Demam	46
7. Profil Penggunaan Antibiotik Empiris pada Pasien Demam Tifoid.....	47
8. Evaluasi Antibiotik Dengan Metode Ketepatan	48
9. Penilaian Terhadap Penggunaan Antibiotik	48
10. Hubungan Penggunaan Antibiotik Empiris Terhadap Luaran Klinis Pasien ..	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Cara Penularan Demam Tifoid.....	10
2. Algoritma Tatalaksana Demam Tifoid	15
3. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimianya.....	22
4. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrum Kerjanya	24
5. Kerangka Teori.....	35
6. Kerangka Konsep Penelitian	36
7. Alur Penelitian.....	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam tifoid adalah salah satu penyakit menular yang merupakan penyebab utama terjadinya kematian di beberapa negara dengan berpenghasilan rendah hingga menengah (Marks *et al.*, 2024). Penyakit ini merupakan suatu infeksi akut yang terjadi di usus halus ditandai dengan terjadinya demam yang berlangsung selama satu minggu atau lebih, yang kemudian dapat menyebabkan masalah pencernaan dan penurunan kesadaran (Martha Ardiana, 2019). *Salmonella enterica serovar typhi* atau sering disebut *Salmonella typhi* adalah bakteri gram negatif yang bertanggung jawab terhadap terjadinya penyakit demam tifoid. Manusia merupakan satu-satunya *reservoir* bakteri ini (Imara, 2020).

Insiden terjadinya penyakit demam tifoid secara global setiap tahun diperkirakan terdapat sekitar 21 juta kasus dan 222.000 di antaranya berujung pada kematian (Ulfa & Handayani, 2018). Sekitar 80 % kasus tersebut terjadi di daerah yang kumuh seperti di Cina, Bangladesh, India, Laos, Indonesia, Nepal, Vietnam, dan Pakistan. Prevalensi penyakit ini di Indonesia mencapai 1,6% dan menjadikannya sebagai penyakit menular urutan kelima dan penyebab kematian ke-15 di semua usia (Khairunnisa *et al.*, 2020). Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik Provinsi Lampung menyatakan bahwa pada tahun 2018 terdapat 37.708 pasien dirawat inap di puskesmas, di rumah sakit terdapat 210 pasien yang menjalani rawat jalan, dan 96 pasien dirawat inap.

Tatalaksana demam tifoid dibagi menjadi dua kategori utama: tatalaksana umum yang dapat bersifat suportif serta tatalaksana khusus yang meliputi

pengobatan dengan menggunakan antibiotik. Tatalaksana umum meliputi istirahat serta perawatan yang bertujuan untuk mencegah terjadinya komplikasi serta proses penyembuhan jadi lebih cepat. Selain itu dapat dilakukan diet serta terapi tambahan untuk mengembalikan kenyamanan serta kesehatan pasien secara maksimal. Sementara itu, tatalaksana khusus dengan pengobatan antibiotik bertujuan untuk menghentikan serta mencegah terjadinya penyebaran bakteri (Setiati *et al.*, 2014).

Pengobatan perlu dipantau dikarenakan apabila terdapat dosis yang tidak tepat, waktu pemberian serta frekuensi dalam penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menjadi penyebab terjadinya resistensi antibiotik (Puji Lestari & Marchaban, 2023). Pasien demam tifoid yang menerima terapi antibiotik perlu dimonitor beberapa tanda dan gejala klinisnya (Sukriya, Marianti A. Manggau, 2022). Insiden terjadinya resistensi antibiotik secara global baru-baru ini diperkirakan sekitar 1,27 juta menyebabkan kematian. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat atau tidak rasional menjadi penyebab terjadinya resistensi antibiotik (Limato *et al.*, 2022).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Kusumawati *et al* pada tahun 2024 diketahui pengobatan pada pasien demam tifoid di Rumah Sakit Muhammadiyah Ahmad Dahlan belum sepenuhnya tepat atau rasional, dikarenakan belum memenuhi semua kriteria yang tepat secara keseluruhan. Persentase rasionalitas penggunaan antibiotik yaitu 96,38% dengan tepat indikasi mencapai 100%, tepat obat 100%, tepat pasien 100%, tepat dosis 86,17%, serta tepat interval waktu pemberian 95,74% (Kusumawati *et al.*, 2024). Penelitian yang dilakukan oleh Dirga *et al* tahun 2021 didapatkan persentase tepat indikasi mencapai 98,8% dengan jumlah kasus 166 , tepat pasien 100% dengan 168 kasus, tepat obat 89,29% dengan 150 kasus, dan tepat dosis 52,97% dengan 89 kasus (Dirga *et al.*, 2021). Penelitian lain yang dilakukan oleh Elshenawy *et al* tahun 2024 yang dilakukan di United Kingdom disebutkan bahwa terjadi peningkatan penggunaan antibiotik yang tidak tepat selama tahun 2019-2020 yaitu penggunaan antibiotik tanpa indikasi yang jelas dari 16% menjadi 20%, frekuensi penggunaan antibiotik

yang tidak tepat dari 10% menjadi 16 %, rute pemberian yang tidak tepat dari 33% menjadi 36%, durasi penggunaan yang tidak tepat dari 70% menjadi 66%, dosis yang tidak tepat dari 13% menjadi 18%, pemilihan obat yang tidak tepat dari 64% menjadi 63% (Elshenawy *et al.*, 2024).

Berdasarkan beberapa penelitian di atas, ditemukan bahwa pengobatan antibiotik pada pasien demam tifoid di beberapa rumah sakit belum sepenuhnya rasional. Salah satu upaya untuk meminimalkan resistensi dan kegagalan terapi adalah melalui penggunaan antibiotik secara rasional. Diharapkan, penggunaan antibiotik secara rasional, hasil terapi/luaran klinis dapat ditingkatkan serta dapat mengurangi laju resistensi (Purwaningsih *et al.*, 2015). Penilaian ketepatan penggunaan antibiotik dilakukan dengan pendekatan kualitatif menggunakan kriteria 5 tepat, yang meliputi tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat waktu pemberian, serta tepat durasi pemberian.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul analisis rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi serta mengkaji hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini berdasarkan latar belakang yang sudah dijelaskan diatas yaitu:

1. Bagaimana hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini yaitu untuk analisis serta mengkaji hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini yaitu :

1. Untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik empiris pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.
2. Untuk mengetahui hasil evaluasi ketepatan dari penggunaan antibiotik empiris pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.
3. Untuk mengetahui hubungan antara rasionalitas terapi antibiotik empiris dengan luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan dan memperluas pengetahuan peneliti serta memberikan wawasan dan pemahaman baru, terutama dalam hal penggunaan antibiotik yang rasional pada pasien demam tifoid.

1.4.2 Bagi Institusi Kesehatan

Penelitian ini bermanfaat bagi instansi kesehatan khususnya rumah sakit yaitu untuk bahan evaluasi serta panduan dalam penyusunan kebijakan penggunaan antibiotik pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.

1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan hasil penelitian ini mampu memberikan manfaat sebagai bahan referensi di bidang kesehatan khususnya dalam studi mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik serta hubungan dengan luaran klinisnya dalam terapi demam tifoid.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan pemahaman masyarakat tentang penggunaan antibiotik secara rasional, sehingga risiko terjadinya resistensi antibiotik pada pasien demam tifoid dapat dikurangi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi

Demam tifoid, atau yang disebut penyakit tifus yaitu suatu infeksi akut yang terjadi di sistem pencernaan. Di Indonesia, penyakit ini adalah salah satu penyakit endemik dan tercatat sebagai penyakit menular yang ada pada Undang-Undang No. 6 tahun 1962 mengenai wabah (Melarosa *et al.*, 2019). Tahun 1829 penyebutan "tifoid" pertama kali dikenalkan oleh ilmuwan Perancis, Pierre Louis. Istilah *typhoid* atau *typhus* asal kata dari bahasa Yunani "*typhos*" yang menggambarkan kondisi seseorang yang mengalami demam tinggi disertai gangguan pada kesadaran. Selain itu, demam tifoid juga sering disebut dengan berbagai sebutan lain, seperti *typhoid fever*, *typhus*, *tifus abdominalis*, dan demam enterik (Masriadi, 2017).

Salmonella enterica serovar Typhi merupakan jenis bakteri gram negatif penyebab penyakit demam tifoid serta hanya dapat menginfeksi manusia. Bakteri ini pertama kali masuk ke sel-sel epitel usus halus, kemudian selanjutnya menyebar ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah, menyerang organ lain seperti limpa, hati, serta sumsum tulang, di mana ia berkembang biak. Proses ini mengarah pada pelepasan bakteri kembali ke dalam darah, yang memicu gejala seperti demam tinggi (Lee *et al.*, 2019). *Salmonella Typhi* dapat ditemukan dalam tinja atau urin. Bakteri ini dapat disebarkan dengan melewati rute fekal-oral, dengan makanan ataupun air yang sudah terpapar kotoran individu yang terinfeksi sebagai sumber utama penyebarannya (Crump, 2019).

2.1.2 Epidemiologi

Insidensi suatu penyakit merujuk pada kasus kasus baru yang ada dalam suatu populasi dalam periode waktu tertentu. Untuk demam tifoid, insidensi biasanya dinyatakan sebagai kasus per 100.000 populasi per tahun. Perkiraan selama 5 tahun terakhir menunjukkan bahwa 11,0–17,8 juta kasus penyakit ini terjadi tiap tahunnya di dunia. Jumlah penyakit demam tifoid per tahun belum sejalan dengan pertumbuhan populasi global. Akan tetapi, demam tifoid tetap menjadi salah satu penyebab utama penyakit menular dan kematian dengan angka yang cukup tinggi (Crump, 2019).

Insiden demam tifoid di Indonesia cukup tinggi ditunjukkan dengan peningkatan jumlah kasus. Di Indonesia diperkirakan tingkat kematian akibat demam tifoid berkisar antara 0,6% hingga 2% (Melarosa *et al.*, 2019). Di Jakarta, setiap harinya tercatat sekitar 182,5 kasus demam tifoid. Sebanyak 64% dari infeksi ini dialami oleh individu yang berumur 3 hingga 19 tahun. Namun, untuk kasus rawat inap lebih banyak dialami oleh orang dewasa dan memiliki kondisi yang lebih serius. Angka kematian yang terjadi karena pasien yang dirawat inap karena infeksi demam tifoid yaitu antara 3,1% hingga 10,4%, yang setara dengan sekitar 5 hingga 19 kematian per hari (Prehamukti, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Fadhli *et al* tahun 2021 didapatkan hasil penelitian bahwa demam tifoid umumnya menyerang individu dengan rentang usia 17 hingga 35 tahun, yang termasuk dalam kategori dewasa muda. Kelompok usia ini cenderung lebih aktif serta sering beraktivitas di luar rumah, sehingga mereka lebih rentan terpapar infeksi *Salmonella Typhi* akibat mengonsumsi makanan atau jajanan di luar yang kebersihannya tidak terjamin (Fadhil *et al.*, 2021).

Demam tifoid sering terjadi di beberapa negara berkembang yang terletak di wilayah tropis. Penduduk di seluruh dunia dapat diserang penyakit ini, sama seperti penyakit menular yang lain, demam tifoid terjadi di daerah yang memiliki masalah dengan kebersihan pribadi serta sanitasi lingkungan yang kurang memadai. Prevalensi kasus dapat berbeda-beda berdasarkan lokasi, kondisi lingkungan, serta kebiasaan yang dilakukan oleh masyarakat setempat. Demam tifoid termasuk dalam 10 penyakit dengan jumlah kasus terbanyak yang dirawat di rumah sakit (Masriadi, 2017).

2.1.3 Etiologi

Bakteri *Salmonella typhi* yaitu spesies bakteri gram negatif penyebab terjadinya penyakit demam tifoid. Bakteri ini berbentuk basil dan bergerak menggunakan flagel. Ketika masuk ke tubuh manusia, bakteri ini dapat mengakibatkan terjadinya infeksi yang berkembang menjadi tifus atau demam enterik. Kontaminasi bakteri ini dapat dicegah dengan melakukan cuci tangan secara teratur serta makanan yang akan dikonsumsi dijaga kebersihannya (Hadi & Alamudi, 2019).

Bakteri *Salmonella Typhi* dapat tumbuh di suhu 37°C serta pada pH antara 6-8. Bakteri ini mampu bertahan hidup selama beberapa minggu di lingkungan luar, seperti pada debu, es, ataupun air. Basil ini mampu dihancurkan melalui pemanasan pada suhu 60°C dalam waktu 15-20 menit, pasteurisasi, pendidihan, atau klorinasi (Imara, 2020).

Taksonomi dari bakteri *Salmonella typhi* yaitu sebagai berikut :

<i>Super kingdom</i>	: <i>Bacteria</i>
<i>Kingdom</i>	: <i>Bacteria</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Proteobacteria</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Gamma Proteobacteria</i>
<i>Class</i>	: <i>Enterobacteriales</i>
<i>Family</i>	: <i>Enterobacteriaceae</i>

Genus : *Salmonella*
Spesies : *Salmonella enteric*
Subspecies : *Enteric I*
Serotipe : *Typhi* (Windy Ermawaty & Ramdhan, 2022).

Salmonella typhi terdiri dari 3 agen utama yaitu:

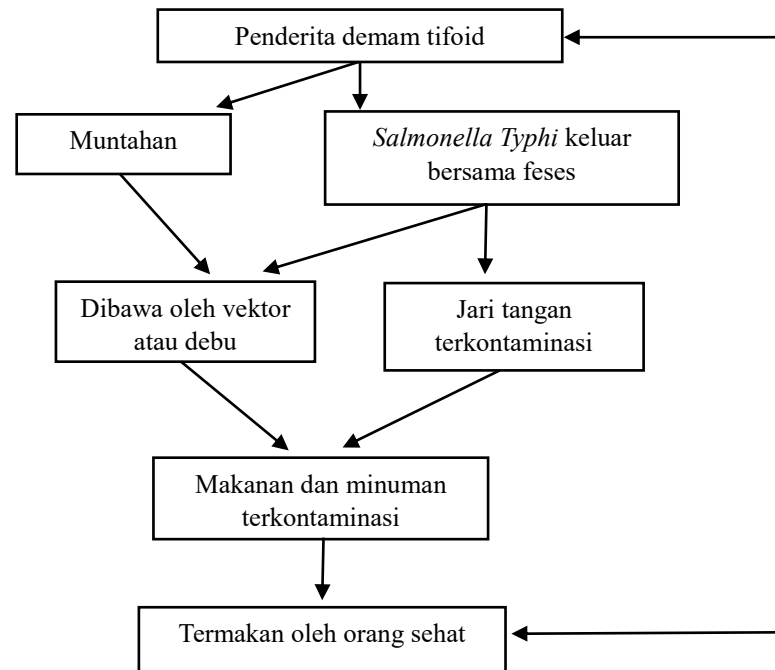
1. Antigen O (Antigen somatik) adalah bagian luar dari tubuh bakteri yang mempunyai sifat hidrofilik.
2. Antigen H (Antigen flagella) yaitu terletak pada alat gerak bakteri atau flagella. Antigen ini tidak dapat bertahan pada suhu panas diatas 60⁰C.
3. Antigen Vi (permukaan) yaitu antigen yang letaknya di kapsul bakteri dan berfungsi melindungi bakteri dari fagositosis. Memiliki Struktur kimia protein yang berfungsi dalam mendeteksi *carrier* dan apabila dilakukan pemanasan dalam waktu 1 jam di suhu 60 akan terjadi kerusakan (Kasim, 2020).

Penularan *Salmonella Typhi* dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu dalam siklus pendek dan siklus panjang. Penularan siklus pendek terjadi ketika makanan ataupun air telah terkontaminasi oleh feses/kotoran yang ada di lingkungan sekitar, penularan terjadi karena kurangnya kebersihan serta sanitasi yang tidak memadai. Dalam penularan siklus panjang, terjadi kontaminasi pada lingkungan yang lebih luas, seperti pencemaran sumber air oleh feses manusia yang terinfeksi oleh bakteri *Salmonella Typhi* dan penggunaan feses manusia atau limbah yang tidak diolah sebagai pupuk tanaman (Crump, 2019).

2.1.4 Patogenesis

Penularan bakteri *Salmonella Typhi* umumnya tidak terjadi secara langsung, melainkan terutama melalui makanan ataupun air yang sudah tercemar (Crump, 2019). Penyebaran *Salmonella Typhi* terjadi melewati rute fekal-oral, dimana bakteri masuk ke tubuh individu

melalui beberapa *cara* yang biasa disebut dengan istilah 5F, yaitu *Fingers* (jari tangan/kuku), *Food* (makanan), *Fomites* (perantara seperti muntahan), *Fly* (lalat), dan *Faeces* (kotoran) (World Health Organization, 2023).



Gambar 1. Cara Penularan Demam Tifoid

(Nuruzzaman & Syahrul, 2016)

Penderita dengan kekebalan tubuh lemah, contohnya penderita *human immunodeficiency virus* (HIV) biasanya lebih parah, serta mereka yang menjalani terapi glukokortikoid, atau pasien dengan gangguan fungsi fagosit, seperti penderita malaria dan anemia sel sabit (Bhandari *et al.*, 2024). Sumber utama penularan demam tifoid yaitu individu itu sendiri serta pembawa (*carrier*) yang mampu menyebarkan jutaan bakteri *Salmonella Typhi* melalui tinja sebagai sumber infeksi. Makanan yang terjual di pinggir jalan dapat dicemari oleh debu dari tanah yang kering, mungkin debu tersebut telah terkontaminasi tinja ataupun urin individu yang terinfeksi atau *carrier* demam tifoid. Minuman ataupun makanan yang terkontaminasi ini berisiko tertelan oleh orang sehat (Nuruzzaman & Syahrul, 2016).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis penyakit demam tifoid dapat bermacam-macam, dari gejala ringan sampai gejala berat. Penegakkan diagnosis sangat penting dilakukan sedini mungkin untuk memastikan pemberian terapi yang tepat serta dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi. Kultur bakteri adalah metode pemeriksaan *gold standard* dalam mendiagnosis demam tifoid, namun biaya yang tinggi serta membutuhkan waktu pemeriksaan yang lumayan lama menjadikannya jarang dilakukan (Levani & Prastya, 2020). Gejala pada demam tifoid umumnya muncul satu hingga dua minggu setelah individu terinfeksi oleh bakteri *Salmonella Typhi* (Martha Ardiaria, 2019).

Menurut Kemenkes (2006) gejala klinis pasien demam tifoid adalah sebagai berikut :

a. Demam

Demam merupakan gejala utama pada tifoid. Suhu tubuh sering turun naik, suhu lebih rendah atau normal di pagi hari dan lebih tinggi pada sore serta malam hari (demam *intermitten*). Minggu kedua, demam bisa semakin tinggi, terkadang menjadi demam terus-menerus (demam kontinyu). Suhu tubuh secara bertahap akan turun pada minggu ketiga dan dapat kembali normal.

b. Gangguan Saluran Pencernaan

Demam yang berlangsung lama sering kali terjadi bau mulut yang tak sedap. Umumnya, pasien sering mengeluhkan nyeri perut, terutama di area epigastrium (nyeri ulu hati), yang diikuti dengan mual dan muntah. Awal sakit, sering terjadi *meteorismus* (perut kembung) dan konstipasi. Minggu-minggu berikutnya, diare terkadang muncul.

c. Gangguan Kesadaran

Sering kali ditemukan kondisi kesadaran yang apatis dengan perasaan kebingungan atau seperti berkabut. Kasus yang berat,

pasien bisa mengalami somnolen (mengantuk berlebihan) atau bahkan koma.

d. **Hepatosplenomegali**

Keadaan dimana terjadi pembengkakan hati dan atau limpa. Saat hati dan limpa mengalami pembengkakan melebihi ukuran normalnya, maka fungsi keduanya akan terganggu akibat tekanan yang ditimbulkan oleh pembesaran organ-organ tersebut (Jerves Serrano *et al.*, 2024).

2.1.5.1 Masa Inkubasi

Gejala dapat terjadi setelah masa inkubasi selama 7 hingga 14 hari (Hartanto, 2021). Gejala yang muncul bervariasi, mulai dari gejala ringan hingga berat, bisa asimtomatik hingga menunjukkan gambaran penyakit yang khas, dan sering dijumpai dengan komplikasi (Marzalina, 2019).

2.1.5.2 Minggu Pertama (awal terinfeksi)

Gejala demam tifoid di minggu pertama hampir mirip dengan penyakit infeksi akut lainnya, seperti demam, sakit kepala, pusing, nyeri otot, hilangnya nafsu makan, mual, muntah, sembelit ataupun diare, perut yang tidak nyaman, batuk, serta perdarahan hidung. Sore hingga malam hari demam cenderung meningkat secara perlahan (Hartanto, 2021).

2.1.5.3 Minggu Kedua

Gejala mulai semakin terlihat jelas pada minggu kedua, seperti demam, bradikardia relatif, lidah tifoid (terlihat kotor di bagian tengah dengan ujung dan tepi berwarna merah, serta tremor), hepatosplenomegali, perut kembung, dan gangguan pada kesadaran (Marzalina, 2019).

2.1.5.4 Minggu Ketiga

Kondisi pasien dianggap membaik jika suhu tubuh secara bertahap menurun dan kembali normal, serta gejala serta keluhan mulai berkurang pada minggu ketiga. Sebaliknya, apabila kondisi pasien memburuk dan masih mengalami delirium, terjadi pergerakan otot yang berkelanjutan, dan inkontinensia urine (Aini & Ustiawaty, 2023).

2.1.5.5 Minggu Keempat

Bakteri tidak akan terdeteksi dalam tinja dan urine pada minggu keempat apabila pasien mendapatkan pengobatan yang tepat. Namun, jika bakteri masih ditemukan melalui pemeriksaan kultur tinja, penderita akan dianggap sebagai pembawa (*carrier*) (Wahyuni & Aditia, 2022).

2.1.6 Penegakan Diagnosis

Penegakkan diagnosis demam tifoid pada pasien didasarkan pada gejala klinis yang dialami, seperti demam, keluhan gastrointestinal, dan kemungkinan penurunan tingkat kesadaran, yang kemudian didukung oleh hasil pemeriksaan laboratorium. Diagnosis klinis seringkali sulit ditentukan dan dapat dipastikan jika ditemukan bakteri *Salmonella Typhi* pada kultur darah, sumsum tulang, ataupun lesi anatomi lainnya (World Health Organization, 2011).

Kultur darah adalah metode pemeriksaan *gold standard* dalam mendiagnosis infeksi demam tifoid. Walaupun kultur darah masih dianggap sebagai *gold standard* untuk diagnosis, teknik ini mempunyai sensitivitas yang rendah. Selain itu, kultur darah memerlukan waktu yang cukup lama untuk mendapatkan hasilnya yaitu sekitar 2 hari atau 48 jam dan penggunaan yang optimal terhalang oleh terbatasnya infrastruktur layanan kesehatan dan personel laboratorium yang terlatih secara memadai di beberapa

negara dengan sumber daya terbatas dimana demam tifoid umum terjadi (Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021).

Klasifikasi atau kriteria yang dapat membantu penegakkan diagnosis demam tifoid yaitu sebagai berikut : (World Health Organization, 2018)

1. Kasus demam tifoid yang telah terkonfirmasi

Pasien yang mengalami demam berkelanjutan (38°C atau lebih) selama 3 hari atau lebih, dengan konfirmasi laboratorium adanya organisme *S. typhi* (pada darah, sumsum tulang, atau cairan usus).

2. Kemungkinan kasus demam tifoid

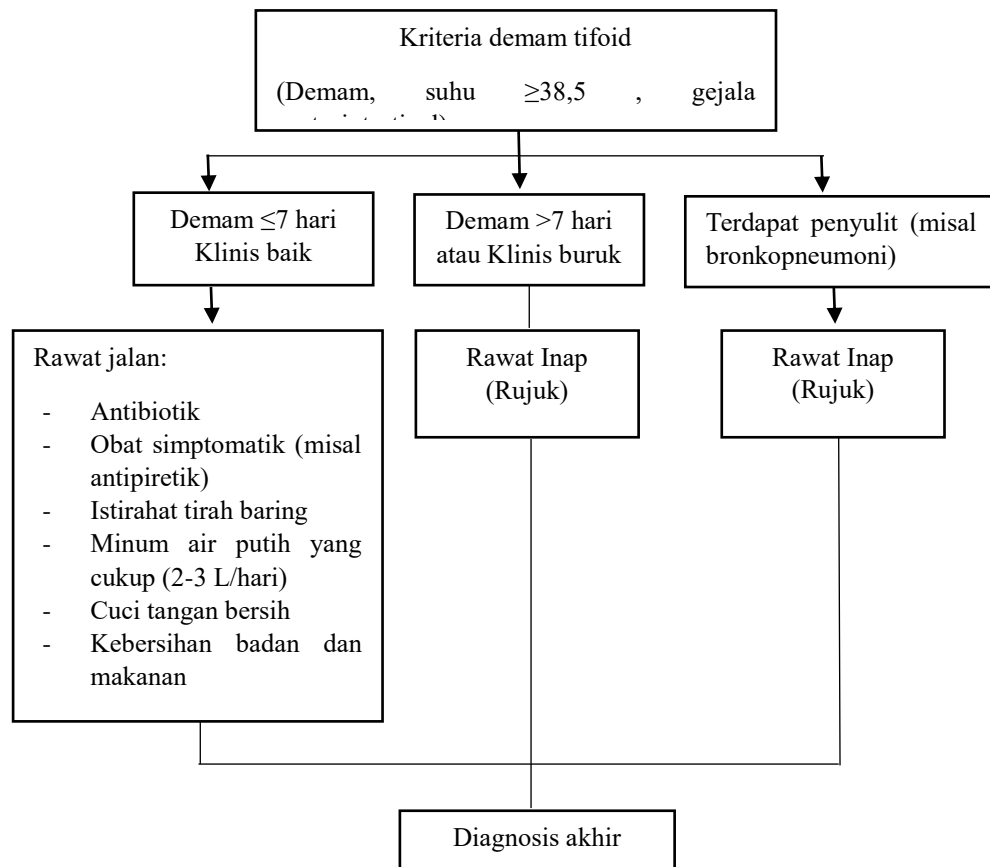
Pasien yang mengalami demam persisten (38°C ataupun lebih) selama tiga hari atau lebih, yang memiliki hasil serodiagnosis positif atau tes deteksi antigen, namun tanpa dilakukan isolasi *S. typhi*.

3. *Chronic Carrier* (Pembawa Kronik)

Seseorang yang terus mengeluarkan *S. typhi* melalui tinja ataupun urin kurang lebih satu tahun setelah mengalami demam tifoid akut.

2.1.7 Tatalaksana

Tujuan pengobatan demam tifoid adalah untuk mempercepat proses penyembuhan pasien, mengurangi risiko komplikasi, serta mencegah kontaminasi dan penyebaran penyakit. Penanganan demam tifoid dapat dilakukan melalui pendekatan farmakologis maupun non-farmakologis (Kementerian Kesehatan, 2006).



Gambar 2. Algoritma Tatalaksana Demam Tifoid

(Modul Dasar Penguatan Kompetensi Dokter di Tingkat Pelayanan Primer, 2020)

2.1.7.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi bisa dilakukan dirumah dalam mengobati demam tifoid pada pasien yaitu diantaranya adalah tirah baring, isolasi, pemenuhan kebutuhan cairan, serta nutrisi (Kementerian Kesehatan, 2006). Dapat juga dengan konsumsi obat antipiretik. Selain itu, lebih dari 90% pasien bisa dirawat di rumah dengan pemberian antibiotik oral, perawatan yang baik, serta pemantauan ketat apabila terjadi komplikasi ataupun mengalami kegagalan terapi (World Health Organization, 2011).

2.1.7.2 Terapi Farmakologi

Demam tifoid dapat dilakukan pengobatan dengan antibiotik. Terdapat berbagai jenis antibiotik dari berbagai golongan, yang memerlukan pemilihan yang tepat untuk pengobatan demam tifoid. Sangat penting dilakukan pemilihan antibiotik secara tepat untuk mencapai tujuan terapi dalam penanganan demam tifoid. Pemilihan antibiotik dapat dilakukan pertimbangan dengan beberapa faktor diantaranya yaitu biaya serta efektivitas dalam mencapai hasil terapi yang diinginkan (Andarsari *et al.*, 2024). Pemilihan antibiotik yang sesuai dapat menghindari terjadinya resistensi antibiotik serta mengurangi penggunaan antibiotik, sehingga biaya pengobatan dapat diturunkan, mempercepat proses penyembuhan, serta kualitas layanan di rumah sakit dapat ditingkatkan (Oktaviana & Noviana, 2021).

Kloramfenikol, ampicilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol adalah antibiotik lini pertama yang digunakan untuk mengobati pasien demam tifoid sejak tahun 1980-an. Namun telah dilaporkan terjadi peningkatan resistensi antibiotik terhadap 3 agen antibiotik tersebut (Bennett *et al.*, 2020). Alternatif antibiotik lain yang lebih efektif dan sensitif terhadap mikroorganisme dengan menggunakan antibiotik lini kedua yaitu seftriakson, sefiksim, kuinolon (Kementerian Kesehatan, 2006). Penyakit demam tifoid keadaan ringan hingga sedang yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap banyak antibiotik dapat diberikan azitromisin (BNF, 2016). Antibiotik seftriakson memiliki keuntungan yaitu dapat menurunkan demam lebih cepat, efektif dalam pengobatan jangka pendek, serta dapat diberikan dalam dosis tunggal (Kementerian Kesehatan, 2006).

Menurut keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 365/ MENKES/ SK/ V/ 2006 Prinsip penggunaan antibiotik pada demam tifoid adalah sebagai berikut :

1. Antibiotik segera diberikan apabila diagnosis telah ditegakkan
2. Pasien mengalami kondisi klinis yang berat hingga toksik ataupun terjadi syok septik, antibiotik yang ampuh yaitu dengan pemberian secara parenteral dan kombinasi (dua jenis antibiotik).
3. Pasien memiliki riwayat tifoid dan berisiko menjadi pembawa (*carrier*), pengobatan awal yang diberikan adalah golongan kuinolon.
4. Hindari memilih antibiotik yang terbukti kurang efektif untuk mengobati tifoid
5. Dalam memberikan antibiotik untuk demam tifoid, pertimbangkan dengan cermat efikasi, tingkat kepekaan di setiap daerah, biaya, serta potensi efek samping yang dapat ditimbulkan.

2.1.8 Terapi Antibiotik Empiris pada Demam Tifoid

Pemberian antibiotik untuk terapi empiris memiliki tujuan dalam mengatasi ataupun menghambat perkembangan bakteri yang diduga menjadi penyebab terjadinya infeksi, pemberian antibiotik empiris diberikan sebelum hasil uji mikrobiologi diperoleh (S. A. Putri & Oktavilantika, 2023). Pemberian antibiotik spektrum luas untuk terapi empiris diberikan dalam kondisi tertentu, dan dapat dilakukan evaluasi setelah 48-72 jam dilihat dari hasil pemeriksaan mikrobiologi serta kondisi pasien (Sadli *et al.*, 2023).

Demam tifoid tanpa komplikasi dapat diobati dengan pemberian satu jenis antibiotik. Pemilihan antibiotik yang tepat bergantung tidak hanya pada pola resistensi antibiotik tetapi juga pada tingkat keparahan penyakit, usia pasien, dan ketersediaan serta biaya antibiotik di tempat dengan sumber daya terbatas. Antibiotik empiris sangat penting diberikan secara tepat untuk menghindari terjadinya komplikasi serta menurunkan jumlah kematian (Bennett *et al.*, 2020).

Menurut Panduan Penggunaan Antibiotik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2022 Pilihan Antibiotik Terapi Empiris pada Demam Tifoid yaitu:

Tabel 1. PPAB RSUDAM Tahun 2022 Untuk Demam Tifoid

Antibiotik	Perhatian/Keterangan
Pilihan 1 : Kloramfenikol oral 500 mg setiap 6 jam Pada anak : Kloramfenikol oral 25 mg/kgBB, setiap 6 jam (maksimal 2 gram/hari) Atau Kotrimoksazol oral 4 mg (trimetoprim)/kgBB setiap 12 jam Atau Amoksisilin oral 15-30 mg/kgBB setiap 8 jam	<ul style="list-style-type: none"> • Lama pengobatan: sampai dengan 5 hari bebas demam, maksimal 14 hari • Perhatian untuk kloramfenikol: waspada efek samping kloramfenikol: supresi sumsum tulang. • Penggunaan >7 hari harus diikuti dengan pemeriksaan morfologi sedimen apus darah tepi.
Pilihan 2: Siprofloksasin oral 500 mg atau i.v. 400 mg setiap 12 jam Pada anak: Ampisilin i.v. 50-75 mg/kgBB setiap 6 jam	
Pilihan 3: Seftriakson i.v. 1 gram setiap 12 jam atau (i.v.) 2 gram setiap 24 jam. Pada anak: Seftriakson i.v. 25-50 mg/kgBB setiap 12 jam	

Rekomendasi terapi antibiotik untuk demam tifoid berdasarkan keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 365/MENKES/ SK/ V/ 2006, *Drug Information Handbook* (DIH) Edisi 23, *British National Formulary* (BNF) Edisi 71, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases ninth edition* tahun 2020, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 7th Edition* dan Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI tahun 2014 adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Rekomendasi Antibiotik Untuk Demam Tifoid

Antibiotik	Dosis	Waktu dan Durasi Pemberian
Siprofloksasin	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 2 x 250-750 mg dan i.v 2 x 200-400 mg (DIH, 2017). - Oral 2x500 mg (Setiati <i>et al.</i>, 2014) - Oral 2x500 mg (Kementerian Kesehatan, 2006). - Oral 2x500 mg (Bennett <i>et al.</i>, 2020). 	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 2 x 500 mg, berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 12 jam (Kementerian Kesehatan, 2006). Iv 2 x 200-400 mg, berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 12 jam (DIH, 2017). - Diberikan selama 3-5 hari untuk demam tifoid tanpa komplikasi (DiPiro <i>et al</i>, 2008).
Levofloksasin	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 1 x 500 mg (Setiati <i>et al.</i>, 2014). - Oral 1 x 250-500 mg dan iv 1x 750 mg (DIH, 2017). 	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 1 x 500 mg, berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 24 jam (Setiati <i>et al.</i>, 2014). - I.V 1 x 750 mg, berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 24 jam (DIH, 2017). - Diberikan selama 3-5 hari untuk demam tifoid tanpa komplikasi (DiPiro <i>et al</i>, 2008).
Seftriakson	<ul style="list-style-type: none"> - I.V 2 x 1 gram atau I.V 1 x 2 gram (DIH, 2017) - I.V 1-2 gram/hari (Kementerian Kesehatan, 2006) - 1-2 gr/hari I.V 	<ul style="list-style-type: none"> - I.V 1 x 2 gram, berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 24 jam atau i.v 2 x 1 gram berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 12 jam (DIH, 2017). - Diberikan selama 3-5 hari (Kementerian Kesehatan, 2006)

Kloramfenikol	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 4 x 500 mg per hari (Setiati <i>et al.</i>, 2014) - Oral 4 x 500 mg (Kementerian Kesehatan, 2006) 	<ul style="list-style-type: none"> - 4 x 500 mg per hari, berarti obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 6 jam (Setiati <i>et al.</i>, 2014) - Diberikan selama 7 hari (Setiati <i>et al.</i>, 2014) - Menurut kemenkes tahun 2006 kloramfenikol diberikan selama 14 hari (Kementerian Kesehatan, 2006)
Amoksisilin	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 3 x 500 mg (BNF, 2016) - Oral 3 x 500 mg (DIH, 2017) 	<ul style="list-style-type: none"> - Amoksisilin diberikan setiap 8 jam sekali (DIH, 2017) - Amoksisilin diberikan selama 2 minggu (Setiati <i>et al.</i>, 2014). - Amoksisilin diberikan selama 14 hari/2 minggu (Kementerian Kesehatan, 2006)
Ampisilin	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 4 x 0,5-1 g (BNF, 2016). - Oral 4 x 500 mg (DIH, 2017) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ampisilin diberikan setiap 6 jam sekali (DIH, 2017) - Diberikan selama 14 hari/2 minggu (Kementerian Kesehatan, 2006) - Diberikan selama 14 hari (Bennett <i>et al.</i>, 2020).
Sefiksim	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 2 x 200 mg (maksimum 400 mg setiap hari) (DIH, 2017). - Oral 200-400 mg setiap hari dalam 1-2 dosis terbagi(BNF, 2016). - Oral 2 x 200 mg (Bennett <i>et al.</i>, 2020). 	<ul style="list-style-type: none"> - Sefiksim diberikan dalam interval waktu 12 jam (DIH, 2017). - Sefiksim diberikan selama 7-14 hari (DIH, 2017) - Sefiksim diberikan selama 10 hari (Kementerian Kesehatan, 2006).
Azitromisin	<ul style="list-style-type: none"> - Oral 1 x 500 mg (BNF, 2016) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diberikan dalam interval waktu 24 jam (BNF, 2016). - Azitromisin diberikan selama 7 hari (BNF, 2016).
Kotrimoksazol	<ul style="list-style-type: none"> - 2x (160 mg - 800 mg) (Kementerian Kesehatan, 2006). - 2 x 2 tablet (1 tablet mengandung 80 mg trimetoprim dan 400 mg sulfametoksazol) (Setiati <i>et al.</i>, 2014). 	<ul style="list-style-type: none"> - Diberikan dalam interval waktu 12 jam (Setiati <i>et al.</i>, 2014) - Kotrimoksazol diberikan selama 2 minggu (Setiati <i>et al.</i>, 2014)

2.1.9 Kegagalan Terapi

Penyakit demam tifoid apabila terjadi kegagalan terapi antibiotik dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi, seperti perforasi pada sistem pencernaan yang berisiko mengakibatkan kematian. Beberapa faktor lain yang mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi antibiotik meliputi aktivitas sistem kekebalan tubuh, komponen terapeutik lain (seperti nutrisi, transfusi darah, ataupun obat-obatan yang memengaruhi kadar antibiotik dalam darah), serta mutasi genetik pada bakteri (Sanjaya *et al.*, 2022).

Rata-rata angka kematian global akibat demam tifoid di semua kelompok usia adalah 0,95%, dengan tingkat kematian tertinggi ditemukan pada usia dewasa dan anak-anak, serta orang yang tinggal di negara dengan penghasilan rendah. Untuk mengurangi kemungkinan kegagalan terapi, penting dilakukan edukasi terkait hal ini (Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021).

2.2 Antibiotik

2.2.1 Definisi

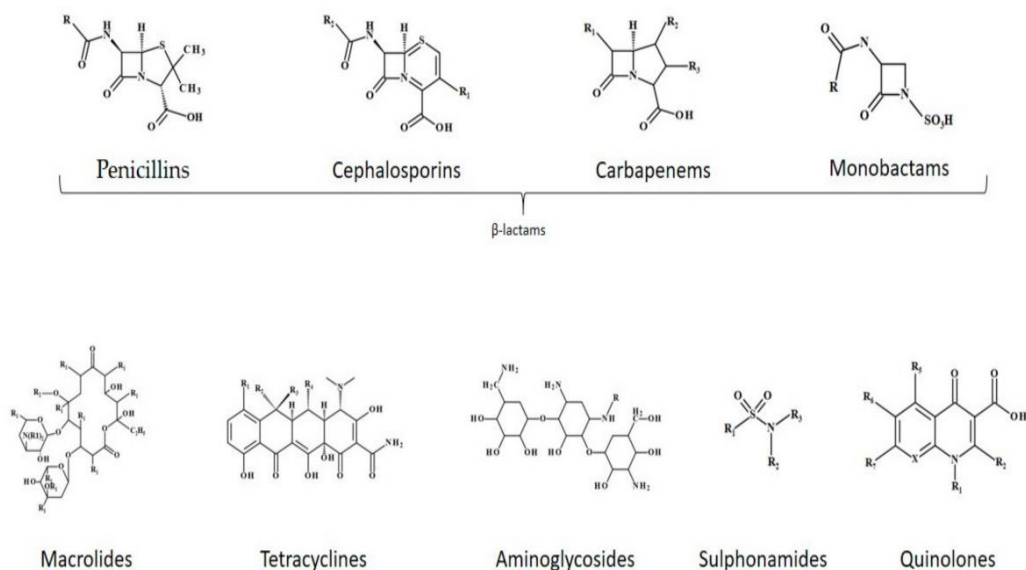
Antibiotik yaitu suatu senyawa kimia yang diproduksi oleh fungi (jamur) ataupun bakteri, yang memiliki fungsi sebagai pembunuh serta penghambat perkembangan mikroorganisme patogen, dengan tingkat toksisitas yang relatif rendah bagi manusia. Sebagai obat untuk mengatasi penyakit infeksi, penggunaan antibiotik harus dilakukan secara rasional, tepat, dan aman (Pratiwi, 2017).

2.2.2 Penggolongan Antibiotik

2.2.2.1 Penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimia

Antibiotik dikelompokkan berdasarkan struktur kimia, dapat mempengaruhi efek terapeutik sesuai dengan strukturnya

(Pancu *et al.*, 2021). Penggolongan antibiotik berdasarkan struktur kimianya dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Struktur Kimianya

(Pancu *et al.*, 2021)

1. Antibiotik beta-laktam

Antibiotik beta-laktam memiliki ciri khas berupa keberadaan cincin beta-laktam dengan perbedaan antar anggota golongan yang dibuat oleh rantai samping yang melekat atau siklus tambahan. Perwakilan golongan ini adalah penisilin, sefalosporin, karbapenem dan monobaktam (Pancu *et al.*, 2021).

2. Sulfonamida

Sulfonamid merupakan kelompok senyawa sintetis dengan kepentingan medis yang besar yang mengandung gugus kimia sulfonamida ($R-SO_2-NR_2$) dalam strukturnya (Pancu *et al.*, 2021).

3. Makrolida

Makrolida adalah antibiotik yang terdiri dari cincin lakton makrosiklik, biasanya cincin beranggota 14, 15 atau 16.

senyawa yang mengikat berbagai gula amino (Pancu *et al.*, 2021).

4. Kuinolon

Kuinolon merupakan agen antibakteri sintetis yang poten, molekul yang secara struktural berasal dari senyawa aromatik heterosiklis quinoline (Pancu *et al.*, 2021).

2.2.2.2 Penggolongan antibiotik berdasarkan aktivitasnya

1. Antibiotik bersifat bakterisidal

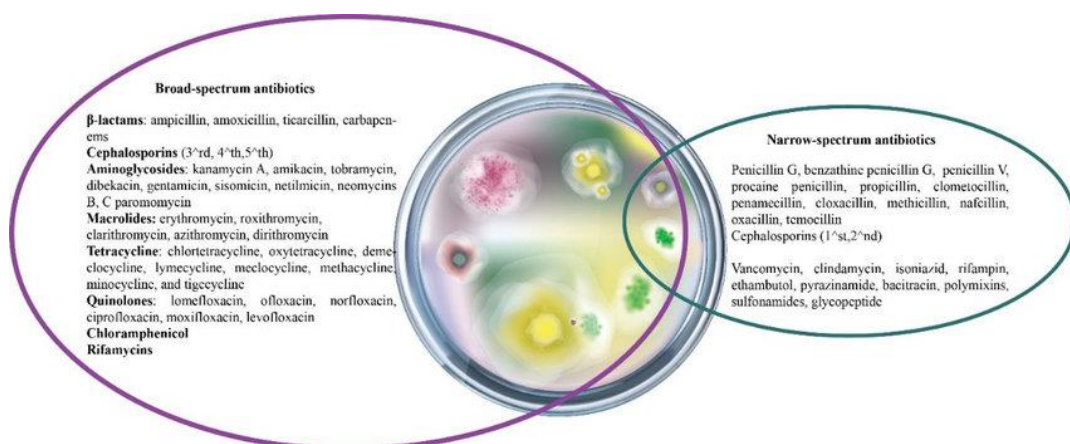
Antibiotik bersifat bakterisidal merupakan antibiotik yang memiliki sifat untuk membunuh atau merusak bakteri (Muntasir. *et al.*, 2022).

2. Antibiotik bersifat bakteriostatik

Antibiotik yang memiliki sifat bakteriostatik merupakan antibiotik bekerja dengan cara melakukan penghambatan pada pertumbuhan atau reproduksi suatu bakteri. Bakteriostatik dapat berubah menjadi bakterisidal apabila kadarnya ditingkatkan (Muntasir. *et al.*, 2022).

2.2.2.3 Penggolongan antibiotik berdasarkan spektrum kerjanya

Penggolongan antibiotik berdasarkan spektrum kerjanya dapat dibagi dalam dua kelompok yaitu antibiotik spektrum luas dan antibiotik spektrum sempit.



Gambar 4. Penggolongan Antibiotik Berdasarkan Spektrum Kerjanya

(Pancu *et al.*, 2021)

1. Antibiotik spektrum luas

Antibiotik spektrum luas bekerja menghambat atau membunuh bakteri pada jenis bakteri yang lebih banyak yaitu bakteri gram positif ataupun bakteri gram negatif (Muntasir. *et al.*, 2022).

2. Antibiotik spektrum sempit

Antibiotik spektrum sempit terutama aktif pada satu jenis bakteri saja, yaitu pada bakteri gram positif ataupun bakteri gram negatif saja (Muntasir. *et al.*, 2022).

2.2.3 Prinsip Penggunaan Antibiotik

Bakteri dapat menyebabkan suatu infeksi umumnya dapat diobati dengan antibiotik. Namun, beberapa penelitian mengindikasikan bahwa masih ada penggunaan antibiotik yang tidak tepat, seperti penggunaannya pada penyakit yang seharusnya tidak perlu pengobatan dengan menggunakan antibiotik. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi antibiotik. Tidak hanya di Indonesia saja masalah resistensi antibiotik bahkan juga menjadi isu global. Resistensi antibiotik dapat diatasi dengan salah satu langkah yaitu antibiotik digunakan secara bijak dan rasional (Nurawaliah *et al.*, 2023).

Cara untuk menggunakan antibiotik adalah sebagai berikut :

2.2.3.3 Terapi Empiris

Terapi antibiotik yang digunakan untuk kasus infeksi yang jenis bakterinya belum diketahui yang menyebabkan infeksi tersebut. Meskipun diberikan secara empiris, pemberian antibiotik ke pasien tetap harus mengikuti pedoman yang berlaku (Permatananda & Widhidewi, 2021).

2.2.3.4 Terapi Definitif

Terapi antibiotik definitif diberikan berdasarkan pada identifikasi bakteri penyebab infeksi yang telah diketahui. Terapi ini melibatkan pemilihan antibiotik yang sesuai berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologi (Kementerian Kesehatan, 2021).

2.2.3.5 Terapi Profilaksis

Terapi profilaksis adalah pemberian antibiotik sebelum operasi untuk mencegah infeksi pada luka bedah, yang tidak mencakup dekolonisasi pra-operasi ataupun pengobatan infeksi yang telah ada. Tujuannya adalah untuk mengurangi biaya, morbiditas, dan mortalitas (Lukito, 2019).

2.2.4 Resistensi Antibiotik

Resistensi antibiotik muncul apabila pengobatan antibiotik yang dipilih untuk menangani infeksi bakteri patogen menjadi tidak efektif, sehingga pengobatan tersebut tidak memberikan hasil yang diinginkan. Hal ini berdampak pada durasi terapi, terjadi kegagalan pengobatan, biaya pengobatan meningkat, dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Salah satu faktor utama terjadinya resistensi antibiotik adalah antibiotik yang digunakan secara tidak bijak serta rasional. Contohnya adalah penggunaan antibiotik spektrum luas yang berlebihan serta tidak sesuai indikasi, yang dapat menyebabkan tekanan selektif pada bakteri yang awal mulanya sensitif terhadap antibiotik, namun menjadi resisten, bahkan terhadap lebih dari satu jenis antibiotik (Sadli *et al.*, 2023).

Tiga jenis resistensi antibiotik meliputi resistensi mikrobiologis (*in vitro*), resistensi farmakologis, dan resistensi klinis (*in vivo*). Resistensi mikrobiologis terjadi ketika sensitivitas mikroba terhadap antibiotik menurun di bawah batas normal sensitivitas. Resistensi farmakologis biasanya berhubungan dengan farmakokinetik dan

sensitivitas normal mikroorganisme berdasarkan konsentrasi hambat minimum antibiotik. Sedangkan resistensi klinis merujuk pada kondisi di mana bakteri penyebab infeksi tidak lagi dapat diobati dengan efektif atau terjadi kegagalan pengobatan (Kurnianto & Syahbanu, 2023).

Mekanisme resistensi antibiotik adalah sebagai berikut (Munita & Arias, 2016) :

1. Modifikasi molekul antibiotik

Metode paling efektif yang digunakan oleh bakteri dalam melawan antibiotik adalah dengan memproduksi enzim yang mampu menonaktifkan obat tersebut. Enzim ini bekerja dengan cara kelompok kimia tertentu ditambahkan pada senyawa antibiotik atau merusak strukturnya, sehingga antibiotik tersebut tidak mampu berinteraksi dengan target yang dimaksud.

2. Penurunan Penetrasi dan Aliran Antibiotik

Bakteri perlu memiliki kemampuan untuk menembus membran luar dan/atau sitoplasma, terutama bagi bakteri yang bekerja di dalam sel, agar dapat memberikan efek antimikroba. Mekanisme untuk mencegah antibiotik mencapai target intraseluler atau periplasma telah dikembangkan oleh bakteri, salah satunya dengan pengurangan absorpsi molekul antimikroba. Pembentukan pompa efluks bakteri yang kompleks, yang dapat mengeluarkan senyawa toksik dari sel, juga turut berperan dalam resistensi antimikroba.

3. Perubahan pada situs target

Cara umum yang digunakan bakteri dalam meningkatkan resistensi antimikroba yaitu dengan menghindari efek antibiotik melalui gangguan pada situs targetnya.

4. Resistensi karena adanya adaptasi sel global

Untuk dapat bertahan hidup di kondisi yang tidak mendukung terutama tubuh manusia, bakteri telah mengembangkan mekanisme kompleks dalam menghadapi stresor serta tekanan.

Tabel 3. Persentase Angka Resistensi Antibiotik Demam Tifoid

Antibiotik	<i>Salmonella Typhi</i>
Ampisilin	5-72%
Kloramfenikol	3-27%
Kotrimoksazol	2,3-35%
<i>Nalidixic Acid</i>	78-100%
Siprofloksasin	0-97%
Seftriakson	0-4%

(Veeraraghavan *et al.*, 2018)

2.3 Luaran Klinis Pasien Demam Tifoid

Penilaian terhadap luaran klinis dilakukan dengan membandingkan keluhan yang dialami pasien sebelum pengobatan dengan keluhan yang dirasakan setelah pengobatan (Atharini *et al.*, 2016). Lama penurunan demam umumnya terjadi dalam waktu 3-5 hari dengan pengobatan antibiotik yang efektif (Alldredge *et al.*, 2013). Durasi penurunan demam (*time of fever defervescence*) merupakan salah satu indikator keberhasilan pengobatan. Demam yang terus tinggi dapat mengindikasikan kemungkinan adanya komplikasi, sumber infeksi lainnya, resistensi terhadap bakteri *Salmonella Typhi*, atau kesalahan dalam diagnosis (Nurhanif & Tunru, 2020). Seseorang dikatakan demam apabila suhu tubuh melebihi suhu tubuh normal manusia. Suhu tubuh normal manusia umumnya berada di kisaran antara 36 hingga 37°C, namun apabila mengalami demam, suhu tersebut dapat meningkat dan melebihi 37°C. lama penurunan demam dapat dihitung dari hari pertama seseorang mengalami demam (suhu diatas 37°C) sampai hari dimana suhu tubuh seseorang kembali normal (Madiningrum *et al.*, 2024)

Selain dilihat dari lama penurunan demam, dapat juga dilihat dari durasi rawat inap pasien yang biasanya berkisar antara 3-7 hari, yang mana pada pasien demam tifoid dewasa idealnya mengalami perbaikan klinis pada rentang waktu tersebut. Perbaikan klinis pada pasien demam tifoid juga tergantung pada respons terhadap pengobatan dan kondisi klinis pasien (Melarosa *et al.*, 2019). Lama rawat inap (*Length of Stay/LOS*) adalah suatu indikator dalam menilai kualitas pelayanan medis yang rumah sakit berikan kepada pasien. LOS tersebut digambarkan pada lama hari pasien dirawat inap di rumah sakit. LOS dapat dihitung dengan menghitung selisih antara tanggal saat pasien keluar rumah sakit dengan tanggal saat pasien masuk rumah sakit (/Saitis *et al.*, 2022).

2.4 Evaluasi Penggunaan Terapi Antibiotik

Penggunaan antibiotik yang bijak merujuk pada pemakaian antibiotik secara rasional dengan memperhitungkan dampak timbulnya serta penyebaran bakteri resisten. *Antibiotic stewardship* merupakan Penerapan penggunaan antibiotik yang bijak, yang memiliki tujuan dalam peningkatan hasil pengobatan pasien secara terkoordinasi melalui perbaikan kualitas penggunaan antibiotik (Kementerian Kesehatan, 2021).

Perlu adanya evaluasi dalam penggunaan antibiotik, evaluasi tersebut dapat dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu kualitatif serta kuantitatif. Evaluasi kualitatif dapat dilakukan dengan menggunakan metode ketepatan, sementara evaluasi kuantitatif dilakukan dengan menilai jumlah dan jenis antibiotik yang akan digunakan (S. A. Putri & Oktavilantika, 2023). Tujuan dilakukannya evaluasi terhadap penggunaan antibiotik yaitu untuk mengatur penggunaan antibiotik serta rasionalitasnya dapat ditingkatkan, sehingga resistensi antibiotik dapat dicegah dan memastikan terapi antibiotik diterima dengan lebih optimal (Amrullah *et al.*, 2022).

2.3.1 Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik

Kualitas penggunaan antibiotik dapat dievaluasi dengan memeriksa data dari formulir penggunaan antibiotik serta rekam medis pasien guna menilai perkembangan penyakit. Setiap kasus dianalisis dengan melakukan pertimbangan gejala klinis serta hasil laboratorium untuk memastikan kesesuaian dengan indikasi antibiotik yang telah tercatat pada Lembar Pengumpulan Data (LPD). Evaluasi kualitatif dapat dilakukan secara prospektif maupun retrospektif dan dilakukan oleh minimal tiga *reviewer* (Kementerian Kesehatan, 2015).

2.3.2 Penilaian Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik dapat dilakukan penilaian kuantitas secara prospektif ataupun retrospektif, atau dengan melakukan studi validasi. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merekomendasikan penggunaan klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) untuk antibiotik serta pengukuran jumlah penggunaannya dengan *defined daily dose* (DDD)/100 *patient-days*. *Defined daily dose* (DDD) merupakan rata-rata dosis harian antibiotik pada orang dewasa untuk indikasi utamanya. Penting untuk dicatat bahwa DDD merupakan unit pengukuran standar dan bukan mencerminkan dosis harian yang sebenarnya diberikan ke pasien (*prescribed daily doses* atau PDD). Dosis untuk setiap pasien disesuaikan dengan kondisi individu, seperti berat badan, dan lainnya. Dalam sistem klasifikasi ATC, obat dikelompokkan berdasarkan sistem organ tubuh, sifat kimiawi, dan fungsinya dalam farmakoterapi (Kementerian Kesehatan, 2015).

2.4 Metode Ketepatan

Penggunaan antibiotik diharapkan memberikan dampak positif, namun jika digunakan secara tidak rasional, dapat menimbulkan dampak negatif. Terapi antibiotik yang tidak tepat dapat mengakibatkan terjadinya resistensi serta meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan.

Peningkatan resistensi antibiotik dapat memperburuk infeksi, menyebabkan komplikasi, memperpanjang waktu perawatan di rumah sakit, dan meningkatkan risiko kematian (Abdurrachman & Febrina, 2021). Penggunaan antibiotik dikatakan tepat apabila tepat dalam hal indikasi, obat, dosis, waktu, dan durasi atau yang biasa disebut dengan 5 tepat (Elshenawy *et al.*, 2024). Penggunaan obat dikatakan rasional apabila semua parameter tersebut terpenuhi, dan penggunaan obat dikatakan tidak rasional apabila salah satu atau lebih parameter tersebut tidak terpenuhi (World Health Organization, 2004).

• **Metode evaluasi 5 tepat penggunaan antibiotik adalah sebagai berikut:**

1. Tepat Indikasi

Dikatakan tepat indikasi apabila pasien demam tifoid tidak terdapat kontraindikasi atau alergi terhadap obat yang diberikan (Fatkhya & Ningrum, 2024). Ketepatan dinilai berdasarkan referensi yang digunakan sebagai acuan yaitu *Drug Information Handbook* (DIH) Edisi 23 dan *British National Formulary* (BNF) Edisi 71.

- Antibiotik golongan kuinolon seperti Siprofloksasin kontraindikasi dengan pasien yang memiliki riwayat gangguan tendon. Tendon ini merupakan jaringan ikat yang menghubungkan otot ke tulang, tendon terletak pada bagian belakang kaki, di lutut, di tangan dan kaki. Apabila pasien yang memiliki riwayat gangguan tendon mengkonsumsi antibiotik golongan kuinolon maka dapat meningkatkan kerusakan serta peradangan pada tendon. Antibiotik golongan kuinolon juga dikontraindikasikan pada anak-anak serta remaja yang sedang dalam masa pertumbuhan dikarenakan antibiotik golongan kuinolon dapat mempengaruhi pertumbuhan tulang pada anak (BNF, 2016).

- Levofloksasin kontraindikasi pada hipersensitivitas terhadap levofloksasin, komponen yang ada pada formulasi, serta golongan kuinolon lainnya (DIH, 2017).
- Seftriakson kontraindikasi pada hipersensitivitas terhadap natrium natrium seftriakson, komponen yang ada dalam formulasi, serta sefalosporin lainnya. Hindari penggunaan pada neonatus hiperbilirubinemia, terutama yang lahir prematur karena seftriakson dilaporkan menggantikan bilirubin dari tempat pengikat albumin, serta hindari penggunaan bersamaan dengan larutan/produk yang mengandung kalsium intravena pada neonatus (≤ 28 hari) (DIH, 2017).
- Kloramfenikol kontraindikasi pada hipersensitivitas terhadap kloramfenikol, hati-hati penggunaan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan fungsi hati, serta pada neonatus (DIH, 2017).
- Amoksisilin kontraindikasi pada pasien dengan riwayat alergi atau hipersensitivitas pada obat ini (BNF, 2016). Tindakan pencegahan pada pasien dengan gangguan ginjal, dihindari penggunaan pada pasien dengan CrCl (*Creatinine Clearance*) <30 ml/menit atau pasien yang memerlukan hemodialisa (DIH, 2017).
- Ampisilin kontraindikasi pada hipersensitivitas terhadap ampisilin, komponen yang ada dalam formulasi, serta penisilin lainnya. Hati-hati penggunaan pada pasien dengan gangguan ginjal serta pada pasien asma (DIH, 2017).
- Sefiksim kontraindikasi pada hipersensitivitas terhadap sefiksim, komponen yang ada dalam formulasi, serta sefalosporin lainnya. Hati-hati penggunaan pada pasien dengan gangguan ginjal serta pasien dengan riwayat alergi penisilin (DIH, 2017).
- Azitromisin kontraindikasi terhadap hipersensitivitas terhadap azitromisin, antibiotik makrolida lain (misalnya azalida, ketolida),

pasien dengan riwayat penyakit kuning kolestatik/disfungsi hati yang terkait dengan penggunaan azitromisin sebelumnya (DIH, 2017).

2. Tepat Obat

Dikatakan tepat obat apabila obat yang diberikan ke pasien merupakan *drug of choice* sesuai dengan Panduan Penggunaan Antibiotik di Rumah Sakit Abdul Moeloek tahun 2022; *British National Formulary* (BNF) Edisi 71; *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases ninth edition* tahun 2020; keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 365/ MENKES/ SK/ V/ 2006.

Kloramfenikol, ampicilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol adalah antibiotik lini pertama yang digunakan untuk mengobati pasien demam tifoid. Namun pada tahun 1980an telah dilaporkan terjadi peningkatan resistensi antibiotik terhadap 3 agen antibiotik tersebut (Bennett *et al.*, 2020). Keadaan tersebut dikenal dengan istilah *Multidrug-resistant* (MDR). *Multidrug-resistant* (MDR) merupakan keadaan dimana bakteri *Salmonella typhi* resisten pada tiga antibiotik lini pertama tersebut (Sanjaya *et al.*, 2022).

Alternatif antibiotik lain yang lebih efektif dan sensitif terhadap mikroorganisme dengan menggunakan antibiotik lini kedua yaitu seftriakson, sefiksim, kuinolon (Kementerian Kesehatan, 2006). Penyakit demam tifoid keadaan ringan hingga sedang yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap banyak antibiotik dapat diberikan azitromisin (BNF, 2016).

3. Tepat Dosis

Tepat dosis yaitu dosis yang diberikan ke pasien sesuai dengan dosis yang tertera pada Panduan Penggunaan Antibiotik di Rumah Sakit Abdul Moeloek tahun 2022 dan disesuaikan dengan keputusan

Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 365/ MENKES/ SK/ V/ 2006; *Drug Information Handbook* (DIH) Edisi 23; *British National Formulary* (BNF) Edisi 71; *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases ninth edition* tahun 2020; *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 7th Edition* dan Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI tahun 2014.

Dosis yang terlalu tinggi maka akan menyebabkan toksisitas, dan jika terlalu rendah dosis yang diberikan maka antibiotik tersebut tidak efektif dan tidak mencapai terapi yang diinginkan (Kemenkes RI, 2011). Daftar dosis antibiotik tertera pada Tabel 2.

4. Tepat Waktu Pemberian

Tepat waktu pemberian obat merujuk pada pemberian obat berdasarkan interval waktu yang tepat antara obat pertama dan obat selanjutnya (Hidayaturahmah & Syafitri, 2022). Contohnya yaitu obat yang harus diminum 3 x dalam sehari yang berarti bahwa obat tersebut harus diberikan dalam interval waktu 8 jam (Kemenkes RI, 2011). Daftar dosis antibiotik tertera pada Tabel 2.

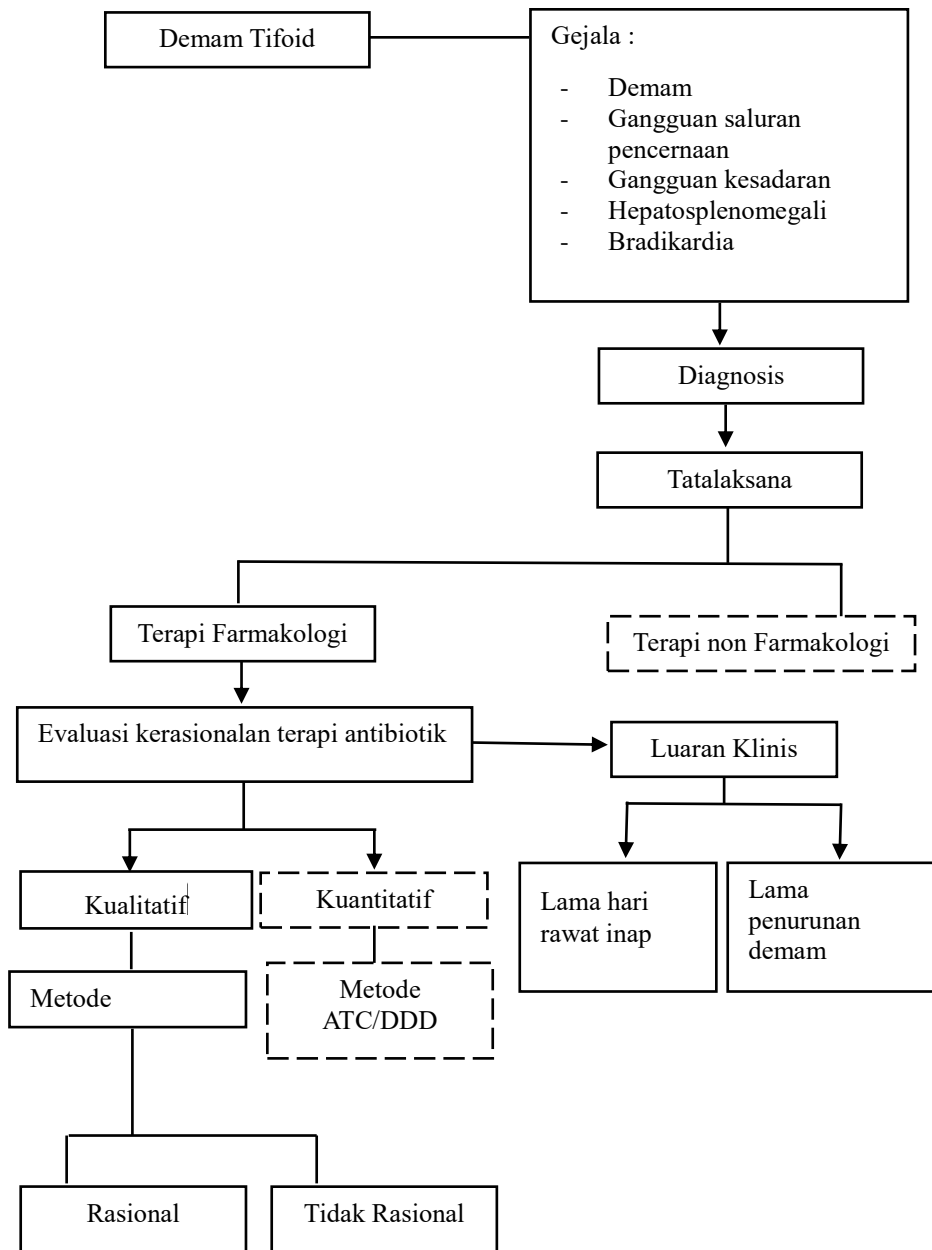
5. Tepat Durasi Pemberian

Penggunaan antibiotik penting dalam memperhatikan durasi atau lama penggunaan antibiotik tersebut, jika durasi penggunaan antibiotik tersebut tidak tepat maka hasil pengobatan pasien akan terpengaruh (Cahyono & Setyowati, 2021).

Pasien dengan durasi pengobatan yang singkat dan tidak sesuai dengan literatur tetap dikatakan tepat durasi pemberian apabila mendapatkan antibiotik intravena selama 2–3 hari, kemudian dilakukan konversi ke antibiotik oral saat pasien pulang. Konversi dari antibiotik intravena ke oral dapat dilakukan apabila pasien menunjukkan tanda-tanda perbaikan klinis dan mampu mentoleransi

pemberian antibiotik secara oral. Jenis konversi terdiri dari 3 yaitu *sequential therapy*, *switch therapy*, dan *step-down therapy*. *Sequential therapy* merupakan konversi dari bentuk sediaan intravena ke bentuk oral dari antibiotik yang sama, contohnya metronidazol intravena dikonversi menjadi metronidazol oral. *Switch therapy* adalah konversi dari antibiotik intravena ke antibiotik oral dengan potensi yang sama, seperti konversi seftriakson intravena menjadi sefiksim oral. Sementara itu, *step-down therapy* merupakan konversi ke antibiotik oral dari golongan yang berbeda, misalnya dari sefotaksim intravena ke siprofloksasin oral (Kumar *et al.*, 2020). Daftar dosis antibiotik tertera pada Tabel 2.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

(Kemenkes, 2006; Kemenkes, 2015; Alldredge *et al.*, 2013; Melarosa *et al.*, 2019)

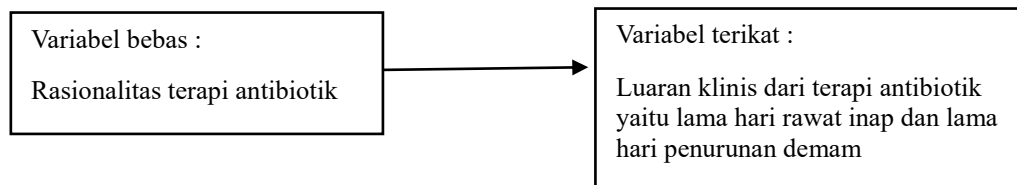
Keterangan :

: Diteliti

: Tidak diteliti

2.6 Kerangka Konsep

Berdasarkan tujuan penelitian, maka kerangka konsep pada penelitian ini adalah:



Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian

2.7 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan lama rawat pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.

H1 : Terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan lama rawat pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.

H0 : Tidak terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan lama hari penurunan demam pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.

H1 : Terdapat hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris dengan lama hari penurunan demam pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.

BAB III

METODE PENELITIAN

1.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang dilakukan pada penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan melalui pendekatan secara *cross sectional* yang dilakukan secara retrospektif, *cross sectional* merupakan jenis penelitian yang mengkaji hubungan antara variabel independen dan variabel dependen dengan melakukan observasi atau tanpa adanya perlakuan terhadap subjek penelitian, dan teknik pengumpulan datanya sekaligus bersamaan pada satu waktu (*point time approach*) (Budiman & Wahyuningsih, 2023). Data yang digunakan pada penelitian ini yaitu berupa data sekunder berupa catatan rekam medis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek bulan Januari 2023 – Desember 2023. Peneliti telah menganalisis data rekam medis untuk menentukan apakah terdapat hubungan antar variabel.

1.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan Mei 2025.

1.3 Populasi dan Sampel Penelitian

1.3.1 Populasi

Populasi adalah keseluruhan elemen yang terdapat dalam suatu penelitian meliputi objek dan subjek yang memiliki ciri-ciri dan karakteristik tertentu (Adnyana, 2021). Populasi dalam penelitian ini mencakup semua pasien demam tifoid yang dirawat di instalasi rawat

inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung, pada tahun 2023.

1.3.2 Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi yang diambil menggunakan metode tertentu dan memiliki karakteristik tertentu (Adnyana, 2021). Penelitian ini menggunakan sampel yang terdiri dari semua pasien demam tifoid yang memiliki kode ICD 10 A01.00 yang dirawat di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek sejak Januari 2023 sampai dengan Desember 2023 yang telah lolos kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria yang digunakan pada penelitian ini meliputi kriteria inklusi dan eksklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang di diagnosis demam tifoid yang memiliki kode ICD 10 A01.00 yang dirawat di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode 2023.
- b. Pasien dengan rentang usia, yaitu dewasa awal (26-35 tahun), dewasa akhir (36-45 tahun), lansia awal (46-55 tahun), dan lansia akhir (56-65 tahun) (Depkes RI, 2009).
- c. Pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotik.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan data rekam medis yang melanjutkan pengobatan di tempat lain atau yang telah meninggal.
- b. Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap atau tidak jelas.
- c. Pasien yang memiliki komplikasi penyakit lain.

1.3.3 Besar sampel populasi dan teknik pengambilan sampel

Dalam penelitian ini, penentuan besar sampel dilakukan dengan menggunakan metode *purposive sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel yang didasarkan dengan melakukan pertimbangan tertentu yang sudah ditetapkan oleh peneliti, berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi (Wilinny *et al.*, 2019). Total populasi pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung periode Januari 2023 – Desember 2023 sebanyak 349 pasien.

Digunakan rumus estimasi proporsi untuk menentukan besaran sampel pada penelitian *cross sectional*. Apabila diketahui jumlah populasi, maka dapat menggunakan rumus (Masturoh & Anggita, 2018):

$$n = \frac{Z^2 p(1-p)N}{d^2(N-1) + Z^2 p(1-p)}$$

Keterangan :

n : Total sampel

N : Total populasi

Z : Derajat kepercayaan (95% = 1,96)

p : Proporsi suatu kasus tertentu terhadap populasi, jika tidak diketahui ditetapkan 50% (0,50)

d : Derajat penyimpangan terhadap populasi : 10% (0,10), 5% (0,05).

Setelah melakukan *pre-survey*, diketahui total populasi pasien demam tifoid di instalasi rawat inap tercatat sebanyak 349 pasien. Berikut adalah hasil perhitungan sampel minimum dalam penelitian ini, yaitu:

$$n = \frac{Z^2 p(1-p)N}{d^2(N-1) + Z^2 p(1-p)}$$

$$n = \frac{1,96^2 0,5(1-0,5)349}{0,1^2(349-1) + 1,96^2 0,5(1-0,5)}$$

$$n = \frac{335,1796}{4,4404}$$

$$n = 75,48 \sim 75$$

$$n = 75 + 10\% = 82$$

Dengan demikian besar sampel minimal untuk penelitian ini yaitu 82 sampel.

1.4 Identifikasi Variabel

1.4.1 Variabel *Independent* (Bebas)

Variabel bebas yaitu variabel yang mempengaruhi ataupun menjadi faktor penyebab terjadinya perubahan pada variabel terikat atau variabel *dependent*, yang menjadi fokus dalam penelitian ini. Apabila nilai variabel *independent* berubah, maka nilai variabel terikat juga akan berubah (Ningsih *et al.*, 2021). Variabel bebas pada penelitian ini yaitu rasionalitas terapi antibiotik.

1.4.2 Variabel *Dependent* (Terikat)

Variabel terikat merupakan variabel yang dianggap sebagai akibat atau dipengaruhi oleh variabel *independent* atau variabel bebas (Ningsih *et al.*, 2021). Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap yang telah mendapatkan pengobatan antibiotik.

1.5 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Rasionalitas terapi antibiotik	Antibiotik yang digunakan secara bijak dengan mempertimbangkan munculnya dampak serta penyebaran bakteri resisten (Permenkes, 2015).	Rekam medis	1. Rasional : jika semua parameter terpenuhi 2. Tidak rasional : Jika salah satu parameter tidak terpenuhi (World Health Organization, 2004).	Nominal
Lama Rawat	Lama rawat inap (<i>Length of Stay/LOS</i>) yaitu jumlah hari pasien rawat inap tinggal di rumah sakit (Stone <i>et al.</i> , 2022).	Rekam medis	Rerata lama hari rawat inap	Rasio
Lama Penurunan Demam	Durasi penurunan demam (<i>time of fever defervescence</i>) adalah salah satu indikator keberhasilan pengobatan (Nurhanif & Tunru, 2020).	Rekam medis	Rerata lama hari penurunan demam	Rasio

1.6 Instrumen dan Prosedur Penelitian

1.6.1 Instrumen Penelitian

Data sekunder berupa rekam medis pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung merupakan Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini. Rekam medis digunakan untuk mengetahui informasi kesehatan pasien termasuk riwayat penyakit, diagnosis, tindakan medis, pengobatan yang diterima.

1.6.2 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

1.7 Teknik Analisis Data

1.7.1 Pengolahan Data

Data yang didapat kemudian dianalisis menggunakan Program Analisis Komputer. Selanjutnya, data telah diproses melalui langkah-langkah berikut :

1. Pemeriksaan data (*editing*)

Pemeriksaan data adalah proses pemeriksaan dan memperbaiki kesalahan dalam data yang telah dikumpulkan.

2. Pengkodean (*coding*)

Pengkodean adalah tahap dimana data yang telah dikumpulkan diubah menjadi format yang lebih terstruktur. Dilakukan pengkodean dengan memberikan tanda pada data menggunakan

kode yang telah ditentukan sebelumnya agar analisis menjadi lebih mudah, kode tersebut umumnya dalam bentuk angka.

3. Memasukkan data (*entry*)

Memasukkan data merupakan tahapan dimana data yang telah dikumpulkan kemudian dimasukkan ke dalam program perangkat lunak program statistik.

4. Tabulasi (*tabulating*)

Selanjutnya data disusun dan disajikan dalam bentuk tabel.

1.7.2 Analisis Data

Proses analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan langkah-langkah berikut:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan analisis data yang merujuk pada tahapan menganalisis setiap variabel, di mana pengolahan data untuk masing-masing variabel dilakukan melalui analisis statistik deskriptif (Saparina *et al.*, 2020). Tujuan dari analisis univariat ini adalah untuk menggambarkan karakteristik serta profil masing-masing variabel penelitian, termasuk karakteristik variabel independen, yaitu rasionalitas terapi antibiotik. Data untuk variabel independen tersebut kemudian dianalisis berdasarkan tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis, tepat waktu pemberian, tepat durasi pemberian, dan selanjutnya dihitung persentasenya berdasarkan kriteria dalam metode ketepatan.

Selain itu, analisis univariat ini bertujuan untuk menggambarkan karakteristik variabel dependen, yaitu luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap yang telah mendapatkan pengobatan antibiotik. Luaran klinis pasien telah dijelaskan dengan rerata hari penurunan demam serta rerata hari lama rawat inap.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan analisis yang digunakan untuk mengidentifikasi hubungan antara variabel independen dan variabel dependen (Dahlan, 2015). Variabel yang dianalisis melibatkan data numerik dan kategorik, uji statistik yang dapat digunakan adalah uji *t-test* independen apabila data terdistribusi normal, dan uji *Mann-Whitney* apabila data tidak terdistribusi normal (Roflin & Pariyana, 2022).

Uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* ($n > 50$) (Dahlan, 2015). Data dikatakan tidak terdistribusi normal karena didapatkan nilai $p < 0,05$ nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 maka dapat menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk melihat hubungan antar variabel. Taraf kesalahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5%, dengan batas kemaknaan $\alpha = 0,05$. Oleh karena itu, jika $p < 0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara variabel independen dan variabel dependen. Dalam hal ini, H_0 ditolak dan H_1 diterima.

1.8 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek dengan nomor : 000.0.2/0505H/VII.01/IV/2025

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 86 pasien demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2023, dapat disimpulkan bahwa:

1. Antibiotik empiris yang paling sering digunakan pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023 adalah seftriakson intravena, dengan jumlah penggunaan sebanyak 66 antibiotik (77%), diikuti oleh levofloksasin intravena sebanyak 8 antibiotik (9%).
2. Berdasarkan evaluasi penggunaan antibiotik empiris pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023 menggunakan metode ketepatan, ditemukan bahwa sebanyak 80 antibiotik (93%) tergolong rasional, sedangkan 6 antibiotik (7%) dinilai tidak rasional, yang terdiri atas 6 antibiotik (7%) dengan durasi pemberian yang tidak tepat.
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas penggunaan antibiotik empiris terhadap luaran klinis pasien demam tifoid di instalasi rawat inap bagian penyakit dalam Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2023.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan saran kepada beberapa pihak melalui penelitian ini. Adapun saran sebagai berikut :

1. Bagi Tenaga Kesehatan

Bagi tenaga kesehatan seperti dokter spesialis, dokter umum, apoteker, ataupun tenaga kesehatan lain diharapkan dapat lebih memperhatikan penggunaan antibiotik sesuai dengan pedoman. Penerapan terapi yang rasional akan membantu mempercepat perbaikan klinis pasien, mengurangi lama rawat inap, serta mencegah terjadinya resistensi antibiotik.

2. Bagi Rumah Sakit

Bagi institusi kesehatan, khususnya rumah sakit, diharapkan dapat menyusun panduan penggunaan antibiotik yang lebih terstruktur dan spesifik untuk penanganan demam tifoid. Panduan ini dapat dijadikan acuan oleh tenaga medis dalam memberikan terapi, sehingga dapat meningkatkan rasionalitas penggunaan antibiotik, mempercepat proses penyembuhan, dan mencegah risiko resistensi.

3. Bagi Peneliti Lain

Peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian dengan metode prospektif menggunakan kriteria penilaian yang lebih rinci, guna memperoleh data yang lebih akurat mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik serta kondisi klinis pasien demam tifoid selama menjalani perawatan. Hal ini akan mempermudah dalam proses evaluasi terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrachman, & Febrina, E. 2021. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Al Islam Bandung. *Jurnal Farmaka*, 16(2), 87–96.
- Adiputra, I. K. D. T., & Somia, I. ketut A. 2017. Karakteristik Klinis Pasien Demam Tifoid di RSUP Sanglah Periode Waktu Juli 2013 – Juli 2014. *E-Jurnal Medika*, 6(11), 98–102.
- Adnyana, I. M. D. M. 2021. Populasi dan Sampel. *Metode Penelitian Pendekatan Kuantitatif*, 14(1), 103–116.
- Aini, A., & Ustiawaty, J. 2023. Profil Lama Demam Penderita Suspek Demam Tifoid Terhadap Hasil Widal dan Anti Salmonella typhi IgM. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 4(1), 1–13. <https://doi.org/10.53699/joimedlabs.v4i1.79>
- Akhyani, N., Pambudi, R. S., Khusna, K., Farmasi, P. S., Sains, F., & Surakarta, U. S. 2024. Efektivitas Biaya Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Klinik X Sragen. *Majalah Farmaseutik*, 20(4), 549–557.
- Allredge, B., Corelli, R., Ernst, M., Guglielmo, J., Jacobson, P., Kradjan, W., & Williams, B. 2013. *Applied therapeutics : The Clinical Use of Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer.
- Almustopa, I. A., & Nasel, F. A. 2024. Perbandingan efektivitas penggunaan antibiotik seftriakson dan sefotaksim untuk terapi demam tifoid rawat inap rs kartika kasih sukabumi. *Jurnal Farmapedia*, 2(2).
- Amrullah, A. W., Purwaningsih, A. E. D. A., Rahardjoputro, R., & Murharyati, A. 2022. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien dengan Infeksi Kemih di Rumah Sakit X di Surakarta *Evaluation of Rational*

- Antibiotic Use for Patients with Urinary Tract Infections at X Hospital in Surakarta. *Saluran. Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*, 12(2), 116–124.
- Andarsari, M. R., Hanunnisa, N., Lestari, K., Sholichah, A., Ratri, D. M. N., & Asmarawati, T. P. 2024. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid. *Jurnal Farmasi Higea*, 16(1), 63. <https://doi.org/10.52689/higea.v16i1.584>
- Atharini, Y. H., Probosuseno, & Nugroho, A. E. 2016. Pola Pengobatan Dan Luaranklinis Pada Pasien Terinfeksi *Helicobacter Pylori*. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*, 6(2), 151–158.
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. 2020. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases ninth edition*. Elsevier saunders.
- Bestari, M. P., & Karuniawati, H. 2019. Evaluasi Rasionalitas dan Efektifitas Penggunaan Antibiotik pada Pasien Pneumonia Pediatrik di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Pusat Jawa Tengah. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 62–71. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v14i2.6524>
- Bhandari, J., Thada, P. K., Hashmi, M. F., & DeVos, E. 2024. Typhoid fever. *StatPearls*.
- BNF. 2016. *British National Formulary 71th Edition*. London : BMJ Publishing Group.
- Budiman, L. A., & Wahyuningsih, A. S. 2023. Indonesian Journal of Public Health and Nutrition Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Tidak Aman Pada Pekerja di PT X. *Ijphn*, 3(3), 357–366.
- Cahyono, C., & Setyowati, L. 2021. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pasien Poli Bedah RSD Kalisat. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(2).
- Crump, J. A. 2019. Progress in Typhoid Fever Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 68(Suppl 1), S4–S9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy846>
- Dahlan, M. S. 2015. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Salemba

Medika.

- Dharmawan, A., Widya, W., Wijaya, D., Gunardi, W. D., & Antoni, M. 2025. Penderita Demam Tifoid di RSUD Tarakan. *Jurnal Ners Universitas Pahlawan*, 9, 2462–2468.
- DIH. 2017. *Drug Information Handbook* 23rd edition. Amerika : American Pharmacist Association.
- DiPiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. M. P. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* 7th edition. New York : Mc Graw Hill.
- Dirga, D., Khairunnisa, S. M., Akhmad, A. D., Setyawan, I. A., & Pratama, A. 2021. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Penyakit Dalam RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 11(1), 65–75. <https://doi.org/10.22435/jki.v11i1.3570>
- Elshenawy, R. A., Umaru, N., & Aslanpour, Z. 2024. An evaluation of the five rights antibiotic safety before and during COVID-19 at an NHS Foundation Trust in the United Kingdom. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 36, 188–189. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.12.019>
- Elvionita, C., Sari, I. P., & Nuryastuti, T. 2023. Evaluation the Rationality of Clinical Outcomes of Antibiotic Use and Patterns of Bacterial Resistance to Antibiotics in Children with Pneumonia. *Majalah Farmaseutik*, 19(1), 131–139. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v19i1.76103>
- Fadhil, M., Murlina, N., & Yenita, H. R. 2021. Profil Pasien Demam Tifoid Dan Pengobatan Di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Pirngadi Medan Tahun 2016. *Jurnal Ilmiah Simantek*, 5(Vol. 5 No.1 (2021) : Februari 2021), 1–9.
- Fatkhiya, M. F., & Ningrum, D. A. 2024. Analisis Rasionalitas Penggunaan Obat pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan di RSUD Bendan. *Jurnal Pharmascience*, 11(2), 327–336.
- Hadi, M. I., & Alamudi, M. Y. 2019. *Imunodiagnostik Pada Bakteri dan Jamur*.

Sidoarjo : Zifatama Jawara.

- Hartanto, D. 2021. Diagnosis dan Tatalaksana Demam Tifoid pada Dewasa. *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(1), 5. <https://doi.org/10.55175/cdk.v48i1.1255>
- Hidayaturahmah, R., & Syafitri, Y. O. 2022. Rasionalitas Penggunaan Obat Antihipertensi Di Puskesmas Rawat Inap Way Kandis Bandar Lampung Periode Januari-Juni 2021. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 4(2), 227–236. <https://doi.org/10.33024/jfm.v4i2.5933>
- Imara, F. 2020. Salmonella typhi Bakteri Penyebab Demam Tifoid. *Prosiding Seminar Nasional Biologi Di Era Pandemi COVID-19*, 6(1), 1–5.
- Indriyani, P., Harahap, N. R. A., & Hasmar, W. N. 2022. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Rumah Sakit X Swasta Bekasi Pada Tahun 2020. *Jurnal Mitra Kesehatan*, 4(2), 108–113. <https://doi.org/10.47522/jmk.v4i2.138>
- Jerves Serrano, T., Gold, J., Cooper, J. A., Church, H. J., Tylee, K. L., Wu, H. Y et.al. 2024. Hepatomegaly and Splenomegaly: An Approach to the Diagnosis of Lysosomal Storage Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/jcm13051465>
- Kasim, V. N. A. 2020. peran imunitas pada bakteri Salmonella Typhi. C.V Athra Samudra.
- Kemenkes RI. 2011. Modul Penggunaan Obat Rasional. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan. 2006. Pedoman pengendalian demam tifoid. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364.
- Kementerian Kesehatan. 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Kesehatan, K. 2021. Pedoman Penggunaan Antibiotik. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khadijah Nur Khalizah, Dahliah, Hasta Handayani Idrus, Indah Lestari Daeng

- Kanang, & Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim. 2024. Karakteristik Penderita Demam Tifoid di UPT RSUD Nene Mallomo Kabupaten Sidrap Tahun 2022. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 4(1), 53–61. <https://doi.org/10.33096/fmj.v4i1.438>
- Khairunnisa, S., Hidayat, E. M., & Herardi, R. 2020. Hubungan Jumlah Leukosit dan Persentase Limfosit terhadap Tingkat Demam pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid di RSUD Budhi Asih Tahun 2018 – Oktober 2019. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK)*, 60–69.
- Kumar, S. S., Dharsini, S., Punitha, & Sivakumar. 2020. Evaluation of Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy. *International Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, 1.
- Kurnianto, M. A., & Syahbanu, F. 2023. Resistensi antibiotik pada rantai pasok pangan: tren, mekanisme resistensi, dan langkah pencegahan. *Agrointek : Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 17(3), 608–621. <https://doi.org/10.21107/agrointek.v17i3.14771>
- Kusumawati, L. W., Pasaribu, M. L., & Krisnadewi, A. A. I. 2024. Evaluasi Rasionalitas Terapi dan Efektivitas Penggunaan Antibiotik Terhadap Keberhasilan Terapi pada Pasien Demam Tifoid di Ruang Rawat Inap RSM AHmad Dahlan Kota Kediri. *Java Health Journal*.
- Lee, H. S., Lee, S., Kim, J. S., Lee, H. R., Shin, H. C., Lee, M. S et.al. 2019. Structural and physiological exploration of salmonella typhi YfdX uncovers its dual function in bacterial antibiotic stress and virulence. *Frontiers in Microbiology*, 10(JAN), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03329>
- Levani, Y., & Prastya, A. D. 2020. Demam Tifoid: Manifestasi Klinis, Pilihan Terapi Dan Pandangan Dalam Islam. *Al-Iqra Medical Journal: Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*, 1(2), 10–16. <https://doi.org/10.26618/aimj.v3i1.4038>
- Limato, R., Lazarus, G., Dernison, P., Mudia, M., Alamanda, M., Nelwan, E. J et.al. 2022. Optimizing antibiotic use in Indonesia: A systematic review and evidence synthesis to inform opportunities for intervention. *The Lancet*

Regional Health - Southeast Asia, 2(6).
<https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.05.002>

- Lukito, J. I. 2019. Antibiotik Profilaksis pada Tindakan Bedah. Analisis-Cermin Dunia Kedokteran, 46(12), 777–783.
- Madiningrum, D. U., Rahma Cintya Pratiwi, Rizky Alya Asta, Fatimah Ahla Najlaa, Farika Dyani Laksmi, Merry Hardiyanti et.al. 2024. Pengelolaan Demam dan Penggunaan Antipiretik oleh Pengemudi Ojek Online. Jurnal Farmasi Komunitas, 11(1), 56–61. <https://doi.org/10.20473/jfk.v11i1.51475>
- Marks, F., Im, J., Park, S. E., Pak, G. D., Jeon, H. J., Wandji Nana, L. R., Phoba, M. F et.al. 2024. Incidence of typhoid fever in Burkina Faso, Democratic Republic of the Congo, Ethiopia, Ghana, Madagascar, and Nigeria (the Severe Typhoid in Africa programme): a population-based study. The Lancet Global Health, 12(4), e599–e610. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00007-X)
- Martha Ardiaria. 2019. Epidemiologi, Manifestasi Klinis, Dan Penatalaksanaan Demam Tifoid. JNH (Journal of Nutrition and Health), 7(2), 1.
- Marzalina, C. 2019. Pemeriksaan Laboratorium untuk Penunjang Diagnostik Demam Tifoid. Jurnal Kesehatan Ceadum, 1(3), 61–68.
- Masriadi. 2017. Epidemiologi Penyakit Menular. Depok : PT RajaGrafindo Persada.
- Masturoh, I., & Anggita, N. 2018. metodologi penelitian kesehatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Masuet-Aumatell, C., & Atouguia, J. 2021. Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. Travel Medicine and Infectious Disease, 40(December 2020), 101946. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101946>
- Melarosa, P. R., Ernawati, D. K., & Mahendra, A. N. 2019. Pola Penggunaan Antibiotika Pada Pasien Dewasa Dengan Demam Tifoid Di Rsup Sanglah Denpasar Tahun 2016-2017. E-Jurnal Medika Udayana, 8(1), 12.

<https://doi.org/10.24922/eum.v8i1.45224>

- Munita, J. M., & Arias, C. A. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*, April, 481–511. <https://doi.org/10.1128/9781555819286.ch17>
- Muntasir., M. S., Widy Susanti Abdulkadir., Andi Ifriany Harun ., Makkasau., Mulyadi., Reni Yustiati Saksosno, S. S. M. S et.al. 2022. Antibotik dan Resistensi Antibiotik. Rizmedia
- Mustofa, F. L., Rafie, R., & Salsabilla, G. 2020. Karakteristik Pasien Demam Tifoid pada Anak dan Remaja. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(2), 625–633. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.372>
- Ningsih, W., Kamaludin, M., & Alfian, R. 2021. Hubungan Media Pembelajaran dengan Peningkatan Motivasi Belajar Siswa Pada Mata Pelajaran PAI di SMP Iptek Sengkol Tangerang Selatan. *Tarbawai: Jurnal Pendidikan Agama Islam*, 6(01), 77–92.
- Nurawaliah, C. M., Hilmi, I. L., & Salman, S. 2023. Rasionalitas Penggunaan Obat Antibiotik pada Pasien Ispa di Beberapa Puskesmas di Indonesia: Studi Literatur. *Jurnal Farmasetis*, 12(2), 129–138. <https://doi.org/10.32583/far.v12i2.723>
- Nurhanif, M., & Tunru, I. S. A. 2020. The differences of antibiotics effectiveness in therapy of thypoid fever without complications in children at Putra Bahagia Hospital, Cirebon. *Yarsi Journal of Pharmacology*, 1(1), 1–6. <https://doi.org/10.33476/yjp.v1i1.1210>
- Nuruzzaman, H., & Syahrul, F. 2016. Analisis Risiko Kejadian Demam Tifoid Berdasarkan Kebersihan Diri dan Kebiasaan Jajan di Rumah. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 4(1), 74–86. <https://doi.org/10.20473/jbe.v4i1.74-86>
- Oktaviana, F., & Noviana, P. 2021. Efektivitas Terapi Antibiotika Demam Tifoid Pada Pediatrik Di Rumah Sakit X Kota Kediri. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(2), 63–70. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v3i2.11688>
- Pancu, D. F., Scurtu, A., Macasoi, I. G., Marti, D., Mioc, M., Soica, C et.al. 2021.

- Antibiotics: Conventional therapy and natural compounds with antibacterial activity-a pharmaco-toxicological screening. *Antibiotics*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040401>
- Permatananda, P. A. K., & Widhidewi, N. W. 2021. Penggunaan Antibiotik Empiris Pada Pasien Pneumonia. *Medika Respati : Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 16(4), 249–256.
- Permenkes. 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Peraturan Menteri Kesehatan
- Pratiwi, R. H. 2017. Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen Terhadap Antibiotik. *Jurnal Pro-Life*, 4(3), 418–429.
- Prehamukti, A. A. 2018. Faktor Lingkungan dan Perilaku terhadap Kejadian Demam Tifoid. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 2(4), 587–598. <https://doi.org/10.15294/higeia.v2i4.24275>
- Primer, M. D. P. K. D. di T. P. 2020. Demam Tifoid. Modul Dasar Penguatan Kompetensi Dokter di Tingkat Pelayanan Primer
- Puji Lestari, M., & Marchaban. 2023. Upaya Pencegahan Resistensi Antibiotik dengan Edukasi Penggunaan Obat yang Rasional. *Journal of Innovation in Community Empowerment*, 5(2), 86–90. <https://doi.org/10.30989/jice.v5i2.965>
- Purwaningsih, A. E. D. A., Rahmawati, F., & Wahyono, D. 2015. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Rawat Inap. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*, 5(3), 211–218.
- Putri, N. M. A. P., Fortuna, T. A., & Mendra Ni Nyoman Yudianti. 2024. Evaluasi Drug Related Problem (DRPs) Pada Pasien Demam Tifoid di Instansi Rawat Inap Rumah Sakit "X" di Klaten Periode November. *Usadha: Journal of Pharmacy*, 3(2), 162–176.
- Putri, S. A., & Oktavilantika, D. M. 2023. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit "X" Indramayu Dengan Metode Gyssens. *Jurnal Farmasi Dan*

- Farmakoinformatika, 1(1), 1–13. <https://doi.org/10.35760/jff.2023.v1i1.8066>
- Roflin, E., & Pariyana. 2022. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jawa Tengah : Penerbit NEM.
- Sadli, N. K., Halimah, E., Winarni, R., & Widyatmoko, L. 2023. Implementasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik pada Beberapa Rumah Sakit di Indonesia: Kajian Literatur Mengenai Kualitas dan Tantangannya. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(3), 227. <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.3.227-236.2022>
- Saitis, I., Aswad, M., & Bahar, M. A. 2022. Studi Prediktor Lama Tinggal Pada Pasien Demam Tifoid Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. *Window of Health : Jurnal Kesehatan*, August, 713–722. <https://doi.org/10.33096/woh.v5i04.57>
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. A., & Siada, N. B. 2022. Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>
- Saparina, T., Yanti, F., & Nangi, M. G. 2020. *Buku Ajar Manajemen Data Menggunakan Aplikasi EpiInfo dan SPSS*. Bogor : Guepedia.
- Saputra, D. A. 2021. Terapi pada Demam Tifoid Tanpa Komplikasi. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(1), 213–222. <https://doi.org/10.37287/jppp.v3i1.392>
- Sari, M., & Bestari, R. 2022. Perbandingan Efektivitas Siprofloksasin Dan Seftriakson Dengan Lama Rawat Inap Pasien Demam Tifoid Di Rsu Putri Hijau. *Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis*, 11(2), 108.
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, aru w., Simadibrata, M., Setyohadi, B., & Syam, ari fahrial. 2014. *Ilmu Penyakit Dalam*. InternaPublishing.
- Stone, K., Zwiggelaar, R., Jones, P., & Parthaláin, N. Mac. 2022. A systematic review of the prediction of hospital length of stay: Towards a unified framework. In *PLOS Digital Health* (Vol. 1, Issue 4 April).

<https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000017>

- Sukmawati, I. G. A. N. D., Adi Jaya, M. K., & Swastini, D. A. 2020. Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Tifoid Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah Provinsi Bali dengan Metode Gyssens dan ATC/DDD. *Jurnal Farmasi Udayana*, June, 37. <https://doi.org/10.24843/jfu.2020.v09.i01.p06>
- Sukriya, Marianti A. Manggau, I. D. 2022. Terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 26(1), 19–25. <https://doi.org/10.20956/mff.v26i1.18888>
- Susanto, A., Farhan, A., & Khanifah, F. 2021. Efektifitas Kombinasi Ekstrak Buah Pare Dan Sawo Manila Sebagai Antimikroba Bakteri Salmonella Typhi Isolasi Pada Carrier Tifoid. *Journal of Islamic Medicine*, 5(1), 27–32. <https://doi.org/10.18860/jim.v5i1.11091>
- Tandi, J. 2017. Kajian Kerasionalan Penggunaan Obat Pada Kasus Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap Anutapura Palu. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(4), 184–191.
- Ulfa, F., & Handayani, O. W. K. 2018. Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Pagiyanen. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 2(2), 227–238. <https://doi.org/10.15294/higeia.v2i2.17900>
- Veeraraghavan, B., Pragasam, A. K., Bakthavatchalam, Y. D., & Ralph, R. 2018. Typhoid fever: Issues in laboratory detection, treatment options & concerns in management in developing countries. *Future Science OA*, 4(6). <https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0003>
- Wahyuni, I., & Aditia, dita selvia. 2022. *Buku Ajar Kegawatdaruratan Maternal dan Neonatal*. jakarta : Penerbit Salemba Medika.
- Wilinny, W., Halim, C., Sutarno, S., Nugroho, N., & Hutabarat, F. A. M. 2019. Analisis Komunikasi Di PT. Asuransi Buana Independent Medan. *Jurnal Ilmiah Simantek*, 3(1), 1–6.
- Windy Ermawaty, & Ramdhan, M. 2022. Puskesmas Peran untuk Deteksi

Cemaran Bakterie. Jawa tengah : Penerbit NEM.

World Health Organization. 2004. The World Medicines Situation.

World Health Organization. 2011. Guidelines for the Management of Typhoid Fever. Who, 3(July), 2–39.

World Health Organization. 2018. Typhoid and other invasive salmonellosis.

World Health Organization. 2023. typhoid.

Yumni, F. L., Basirun, Mercya, Y., Wibowo, T. S., Hanita, & Christiandari. 2023. Buku Ajar Farmakologi. CV. Science Techno Direct Perum Korpri.