

EVALUASI DRUG RELATED PROBLEM (DRPs) PADA PASIEN DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT “X” DI KLATEN PERIODE NOVEMBER 2021-OKTOBER 2022

EVALUATION OF DRUG RELATED PROBLEM (DRPs) IN THYPOID FEVER ON INPATIENT IN HOSPITALX IN KLATEN DURING THE PERIOD OF NOVEMBER 2021- OCTOBER 2022

Nabilla Marisya Affifah Putri¹, Tista Ayu Fortuna^{1*}, Ni Nyoman Yudianti Mendra²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Bali, Indonesia

*E-mail correspondence : taf794@ums.ac.id

Dikirim : 08 Mei 2024 ; Disetujui : 28 Mei 2024 ; Diterbitkan : 31 Mei 2024

Abstrak

Demam tifoid adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh infeksi organisme *Salmonella typhi*. Ketidaktepatan pemberian terapi pada pasien dapat meningkatkan resiko kejadian *Drug Related Problems* (DRPs). Tingginya kejadian (DRPs) dapat mempengaruhi keberhasilan terapi pada pasien, sehingga penelitian ini sangat penting untuk dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana tingkat kejadian DRPs yang meliputi kategori efek samping, interaksi pengobatan, dosis terlalu rendah serta dosis terlalu tinggi pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap periode November 2021-Oktober 2022. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan pengambilan data secara retrospektif, dimana peneliti akan mengevaluasi pengobatan demam tifoid yang didapatkan oleh pasien. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling berdasarkan kriteria inklusi pasien meliputi usia lebih dari 18 tahun, pasien demam tifoid dengan atau tanpa penyakit penyerta dan pasien dengan rekam medis yang lengkap. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan data rekam medis yang tidak terbaca dan pasien dengan penyakit penyerta infeksi. Berdasarkan hasil penelitian terhadap 67 pasien, sebanyak 36 pasien (53,73%) mengalami DRPs dan 31 pasien (46,27%) tidak mengalami DRPs. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah levofloksasin 67 pasien (100%), kemudian diikuti dengan ampisilin 3 pasien (4,48%) serta sefiksim 3 pasien (4,48%). Penggunaan terapi suportif yang paling banyak diberikan adalah parasetamol 67 pasien (100%). Jumlah DRPs yang terjadi sebanyak 65 kasus dengan rincian kategori dosis terlalu rendah 13 kasus (20%), dosis terlalu tinggi 2 kasus (3,08%), efek samping 14 kasus (21,54%), dan interaksi obat 36 kasus (55,38%).

Kata Kunci: Demam tifoid, *Drug Related Problems*, Interaksi

Abstract

Typhoid fever is a clinical syndrome caused by infection with the organism Salmonella typhi. In general, typhoid fever is often found in developing countries, low-income countries, as well as countries with tropical climates. Providing inappropriate therapy can increase the risk of Drug Related Problems (DRPs). The aim of this research is to determine the incidence rate of DRPs which include categories of too low dose, too high dose, side effects and interactions in typhoid fever patients in the inpatient installation for the period November 2021-October 2022. This Research is a non-experimental research type with retrospective data collection, where researcher will evaluate the typhoid fever treatment received by patients. Sampling was carried out using a total sampling technique, based on

patient inclusion criteria including age over 18 years, patients typhoid fever with or without disease, patients with complete medical records. Exclusion criteria include patients with illegible medical record data and patients with infectious comorbidities. Based on the results of research on 67 typhoid fever, 36 patients (53.73%) experienced DRPs and 31 patients (46.27%) did not experience DRPs. The profile of the use of antibiotic that were most frequently used in this study were levofloxacin in 67 patients (100%), ampicillin in 3 patients (4.48%) and cefixime in 3 patients (4.48%). The most frequently used supportive therapy was paracetamol in 67 patients (100%). The number of DRPs that occurred was 65 cases of DRPs with details for the category of too low dose 13 cases (20%), too high dose 2 cases (3.08%), side effects 14 cases (21.54%), and interactions medication 36 cases (55.38%).

Keywords: Typhoid Fever, Drug Related Problems, Interactions.

PENDAHULUAN

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh organisme *Salmonella typhi*. Umumnya demam tifoid banyak ditemukan di negara-negara berkembang, berpenghasilan rendah, juga negara yang beriklim tropis. Terdapat beberapa faktor yang menjadi penyebab terjadinya demam tifoid yaitu usia, membeli makanan di pedagang kaki lima dengan kemasan yang terbuka, kondisi kuku jari tangan yang kotor, kebiasaan mencuci tangan setelah buang air besar dan sebelum makan yang kurang baik (Ramaningrum *et al.*, 2017). Kejadian demam tifoid di Indonesia menunjukkan kecenderungan meningkat dari tahun ke tahun dengan rata-rata mencapai 500/100.000 penduduk dengan angka kematian antara 0,6-5% (Depkes RI, 2014). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar yang dilakukan oleh departemen kesehatan tahun 2018, prevalensi demam tifoid di Indonesia mencapai 1,7% (Risksdas, 2018). Prevalensi kejadian demam tifoid di Jawa Tengah sebesar 1,6%, dan tersebar di seluruh Kabupaten/Kota dengan rentang 0,2 – 3,5% (Depkes RI, 2007). Menurut data Sistem Kewaspadaan Dini dan Respon (SKDR), sepanjang tahun 2016 di Jawa Tengah tercatat sebagai provinsi dengan kasus penyakit suspek demam tifoid tertinggi. Profil Kesehatan Indonesia tahun 2012 memperlihatkan bahwa gambaran 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit salah satunya adalah demam tifoid dengan angka kejadian sebesar 5,13%. Penyakit ini termasuk dalam kategori penyakit dengan *Case Fatality Rate* 0,67%. Demam tifoid menduduki urutan ke-5 penyakit menular yang sering terjadi pada semua umur di Indonesia, pasien rawat inap lebih sering terjadi pada orang dewasa dibanding anak-anak. Angka kasus kematian akibat infeksi demam tifoid di antara pasien rawat inap memiliki persentase sebesar 3,1%-10,4% kematian perhari (Depkes RI, 2013).

Status pasien, gejala klinik serta sensitivitas pengobatan pasien, merupakan hal yang dapat mempengaruhi pengobatan pada pasien demam tifoid. Pengobatan pada pasien demam tifoid dapat terbagi menjadi beberapa peranan yaitu pengobatan spesifik, suportif serta simptomatik (Juwono, 2004). Ketidaktepatan pengobatan yang didapatkan oleh pasien meningkatkan resiko kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) (Heazell *et al.*, 2018). DRPs dapat menyebabkan ketidak tercapainya hasil terapi yang diinginkan, menyebabkan bertambahnya masalah-masalah baru pada pasien, seperti yang paling sering terjadi pemberian obat yang tidak tepat menimbulkan kejadian munculnya efek samping pada pasien dan interaksi obat, pada pemberian dosis terlalu tinggi menyebabkan munculnya efek toksik, dan pada pemberian

dosis terlalu rendah menyebabkan tidak tercapainya hasil terapi yang diinginkan (Cipolle *et al.*, 1998).

Penelitian yang pernah dilakukan di RSUD Kabupaten Penajam Paser Utara menunjukkan hasil berupa kejadian DRPs yang paling banyak yaitu kategori dosis obat kurang (53%), diikuti dengan dosis obat berlebih (26%), dan interaksi obat (21%) (Hairunnisa *et al.*, 2020). Penelitian lainnya yang dilakukan di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Sleman pada tahun 2015 menunjukkan hasil, terjadinya DRPs kategori dosis terlalu rendah 53%, dosis terlalu tinggi 7% dan adanya efek samping 3% (Astari, 2017).

Berdasarkan permasalahan tersebut maka diperlukan penelitian mengenai identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) kategori dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, efek samping dan interaksi obat pada pasien demam tifoid. Tujuan pada penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana tingkat kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) yang meliputi kategori dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, efek samping dan interaksi obat pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap. Pemilihan Rumah Sakit di Klaten sebagai tempat penelitian karena rumah sakit tersebut dekat dengan daerah pedesaan. Masyarakat akan memilih rumah sakit ini karena kemudahan aksesnya, selain itu demam tifoid ditemukan cenderung lebih tinggi di wilayah pedesaan dibandingkan perkotaan (Depkes RI, 2007).

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian non-eksperimental yang dianalisis secara deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Sampel diperoleh menggunakan teknik *total sampling*. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan usia lebih dari 18 tahun, pasien dengan atau tanpa penyakit penyerta yang menjalani rawat inap periode November 2021-Oktober 2022, pasien dengan rekam medis lengkap meliputi nama, usia, berat badan, jenis kelamin, pekerjaan, tingkat pendidikan, dan data penggunaan obat pasien. Untuk kriteria eksklusi meliputi pasien dengan data rekam medis yang tidak terbaca dan pasien dengan penyakit penyerta infeksi. Dari 82 populasi, 15 pasien masuk dalam kriteria eksklusi, sehingga total sampel yang digunakan berjumlah 67 pasien. Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik penelitian kesehatan dengan nomor 756/V/HREC/2023. Evaluasi dosis terlalu tinggi, dosis terlalu rendah dan juga efek samping dikhususkan untuk pengobatan demam tifoid yang diterima oleh pasien, sedangkan untuk interaksi obat berlaku untuk semua obat yang didapatkan oleh pasien.

Instrumen Penelitian

Dasar yang digunakan sebagai acuan terapi obat adalah *the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever WHO 2003*, *Drug Information Handbook* edisi 17, *Drugs.com* dan *Stockley*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis dan lembar pengumpulan data pasien.

Analisis Data

Data dipaparkan secara deskriptif dalam bentuk persentase DRPs yaitu dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, efek samping dan interaksi dengan menghitung masing-masing angka kejadian DRPs yang diterima pasien dengan rumus :

$$\text{Dosis terlalu rendah} : \frac{\text{jumlah kasus dosis terlalu rendah}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\%$$

$$\text{Dosis terlalu tinggi} : \frac{\text{jumlah kasus dosis terlalu tinggi}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\%$$

$$\text{Efek samping} : \frac{\text{jumlah kasus efek samping}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\%$$

$$\text{Interaksi obat} : \frac{\text{jumlah kasus potensial interaksi obat}}{\text{jumlah total kasus}} \times 100\%$$

Setelah perhitungan persentase angka kejadian DRPs didapat, pembahasan dibuat dari hasil persentase DRPs yang terjadi, sehingga dapat diperoleh kesimpulan yang sesuai dengan tujuan penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan data dari rekam medik pasien periode November 2021- Oktober 2022, diperoleh populasi pasien dewasa dengan diagnosis demam tifoid yang menjalani rawat inap sebanyak 82 pasien. Dari populasi tersebut, 15 pasien masuk dalam kriteria eksklusi sehingga total sampel yang digunakan berjumlah 67 pasien.

Gambaran Karakteristik Pasien

Gambaran karakteristik pasien demam tifoid di instalasi rawat inap periode November 2021- Oktober 2022 disajikan dalam Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Karakteristik pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap periode November 2021-Oktober 2022 (N=67)

Kriteria	Jumlah pasien	Persentase (%)
Usia (tahun)		
18-25	21	31,34
26-35	24	35,82
36-45	8	11,94
46-55	3	4,48
56-65	4	5,97
> 65	7	10,45
Jenis kelamin		
Perempuan	39	58,21
Laki-laki	28	41,79
Indeks Massa Tubuh		
Underweight	12	17,91
Normoweight	33	49,25
Overweight	15	22,39
Obesitas 1	7	10,45
Pendidikan		
SD	7	10,45
SMP	5	7,46
SMA	33	49,25

Kriteria	Jumlah pasien	Persentase (%)
Perguruan tinggi	22	32,84
Pekerjaan		
Non PNS	34	50,75
PNS	17	25,37
IRT	9	13,43
Mahasiswa	7	10,45
Penyakit penyerta		
Memiliki penyakit penyerta		
Diabetes melitus	4	5,97
Hipertensi	4	5,97
Hipotensi	1	1,49
Hipertiroid	1	1,49
Anemia	1	1,49
Tidak memiliki penyakit penyerta	56	83,58

Berdasarkan karakteristik usia pasien demam tifoid yang tercantum pada tabel 1, kasus demam tifoid paling banyak terjadi pada usia 26-35 tahun sebanyak 24 pasien (35,82%). Hal ini sejalan dengan penelitian Widodo (2012) yakni pasien demam tifoid banyak terjadi pada pasien dengan rentang usia 25-40 tahun (65,5%). Kasus demam tifoid banyak terjadi pada usia produktif yang sebagian besar adalah pekerja dan pelajar. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa seseorang yang berada pada usia produktif memiliki kebiasaan makan di luar rumah yang belum diketahui kebersihannya (Afifah, 2018). Menurut Malau *et al* (2015) sanitasi makanan dan kebersihan merupakan faktor risiko terjadinya demam tifoid. *Salmonella typhi* menggunakan makanan sebagai media perantara dalam penyebaran penyakit, sehingga bakteri akan masuk ke dalam tubuh seseorang yang mengkonsumsi makanan tersebut dan menyebabkan munculnya penyakit tifoid (Soemirat, 2012). Sebagian bakteri yang masuk melalui mulut akan dimusnahkan oleh asam lambung dan sisanya akan masuk ke usus halus. Bakteri yang masuk ke dalam usus halus kemudian menyebar melalui peredaran darah sehingga dapat mencapai sel-sel endoteleal, hati, limpa, serta organ-organ lainnya (Suriadi and Yuliani, 2010).

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin yang tertera pada tabel 1, menunjukkan bahwa persentase terjadinya demam tifoid pada perempuan (58,21%) lebih besar dari pada laki-laki (41,79%), hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ayub *et al* (2015) dimana pasien dengan diagnosis demam tifoid lebih tinggi terjadi pada perempuan yaitu sebanyak 63%. Menurut penelitian yang dilakukan Pardamean dan Lazuardi (2019) wanita lebih banyak mengalami stress dan kelelahan dibanding pria. Pada perempuan hormon kortisol lebih mudah dihasilkan daripada laki-laki yang berdampak pada timbulnya stress (Verma *et al.*, 2011). Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2022) imunitas seseorang yang sedang stres akan menurun sehingga tubuh lebih mudah terserang virus atau bakteri, salah satunya bakteri *Salmonella typhi*.

Ditinjau dari Indeks Masa Tubuh pasien demam tifoid di instalasi rawat inap, paling banyak terjadi pada pasien dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) normal yaitu sebesar 33 pasien (49,25%). Hasil dari karakteristik pasien ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yakni jumlah

pasien yang didiagnosa demam tifoid dengan status gizi baik lebih banyak dibandingkan dengan status gizi kurang maupun gizi buruk (Ramaningrum *et al.*, 2017). IMT menjadi salah satu acuan yang diperlukan untuk melihat komposisi status gizi yang mempengaruhi kesehatan seseorang (Jauza *et al.*, 2022). Status gizi yang buruk berdampak pada penurunan imunitas pasien, sehingga tubuh akan mudah terserang penyakit salah satunya adalah demam tifoid (Ramaningrum *et al.*, 2017). Menurut Tiara (2016) pengukuran status gizi pasien tidak hanya dilakukan dengan menghitung IMT saja, melainkan dapat ditetapkan dengan penilaian langsung, penilaian tidak langsung dan indeks antropometri.

Berdasarkan kriteria tingkat pendidikan, kebanyakan pasien demam tifoid merupakan lulusan Sekolah Menengah Atas (SMA) sejumlah 33 pasien (49,25%), hal ini sejalan dengan penelitian Widodo (2012) yakni demam tifoid banyak terjadi pada pasien dengan tingkat Pendidikan akhir SMA sebesar 51,7%. Menurut Sunarko dan Setyaningsih (2016) pengetahuan sangat erat hubungannya dengan pendidikan, dimana diharapkan bahwa dengan pendidikan yang tinggi maka semakin tinggi pula tingkat pengetahuannya, akan tetapi peningkatan pengetahuan tidak mutlak diperoleh dari pendidikan formal saja, melainkan dapat pula diperoleh melalui pendidikan non formal.

Berdasarkan pekerjaan, pasien yang terdiagnosis demam tifoid paling banyak dialami oleh pegawai non PNS dengan jumlah 34 pasien (50,75%). Hal ini sejalan dengan penelitian lain milik Widodo (2012), dimana pasien yang terdiagnosis demam tifoid lebih banyak terjadi pada pegawai non PNS (39,7%). Penelitian milik Safitri (2020) menyatakan bahwa adanya hubungan antara status kepegawaian dengan stres kerja, dan hasil dari penelitian tersebut pegawai berstatus non PNS lebih banyak mengalami stres kerja dibandingkan dengan pegawai berstatus PNS. Hal ini dapat menjadi salah satu faktor tingginya pasien demam tifoid yang berstatus non PNS. Seseorang yang mengalami stres akan berpengaruh pada penurunan imunitas sehingga tubuh akan lebih mudah terserang penyakit (Mayasari and Pratiwi, 2009).

Berdasarkan penyakit penyerta yang diderita pasien demam tifoid, diabetes melitus dan hipertensi merupakan penyakit penyerta yang paling banyak dialami oleh pasien dengan jumlah masing-masing sebesar 4 pasien (5,97%). Hal tersebut sejalan dengan penelitian Muthoharoh *et al* (2020) yang menyatakan bahwa diabetes melitus dan juga hipertensi adalah penyakit penyerta yang biasanya menyertai pasien demam tifoid. Pasien dengan kadar glukosa darah yang tinggi lebih rentan terhadap berbagai macam infeksi. Penyebab meningkatnya infeksi pada penderita hiperglikemia adalah melalui terbentuknya biofilm *Salmonella Typhi*, sehingga aktifitasnya akan meningkat seiring dengan bertambahnya kadar glukosa (Winarsih *et al.*, 2017).

Gambaran Penggunaan Obat Pasien

Tatalaksana demam tifoid terbagi menjadi pengobatan spesifik, simtomatik, dan suportif (Juwono, 2004). Pengobatan spesifik pada pasien demam tifoid dapat dilakukan dengan pemberian antibiotik golongan fluorokuinolon, penisilin, sefalosporin, kloramfenikol dan azitromisin (WHO, 2003). Pengobatan simtomatik digunakan untuk mengobati gejala-gejala yang timbul akibat infeksi *salmonella typhi*, obat-obatan yang sering digunakan antara lain analgesik antipiretik, antiemetik, antitukak dan kortikosteroid. Pemberian vitamin dan terapi cairan pada pasien, termasuk dalam terapi suportif (Juwono, 2004; Depkes RI, 2016).

Gambaran penggunaan obat pasien demam tifoid di instalasi rawat inap periode November 2021-Oktober 2022 disajikan dalam tabel 2 berikut.

Tabel 2. Penggunaan obat demam tifoid di Instalasi Rawat Inap periode November 2021-Oktober 2022 (n=67)

Kelas terapi	Nama obat	Jumlah pasien*	Persentase (%)	
Antibiotik	Fluorokuinolon	Levofloksasin	67	100
	Penisilin	Ampisilin	3	4,48
	Sefalosporin	Sefiksिम	3	4,48
Analgesik dan antipiretik	Parasetamol		67	100
	Metamizole sodium		13	19,40
Antiemetik	Metoklorpramid		21	31,34
	Ondansetron		14	20,90
	Domperidone		2	2,99
Antitukak	Omeprazole		28	41,79
	Ranitidin		17	25,37
	Lansoprazole		3	4,48
Kortikosteroid	Deksametason		4	5,97
	Metilprednisolon		3	4,48
Vitamin dan Suplemen	Curcuma		6	8,96
	Mekobalamin		3	4,48
	Asam folat		1	1,49
Terapi cairan	RL		55	82,09
	Asering		7	10,45
	Nacl		5	7,46

*satu pasien bisa mendapatkan lebih dari satu jenis obat

Antibiotik yang digunakan dalam pengobatan demam tifoid yaitu antibiotik golongan fluorokuinolon, penisilin dan sefalosporin. Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah golongan fluorokuinolon seperti levofloksasin sebanyak 67 pasien (100%), hal ini sesuai dengan WHO (2003) bahwa golongan fluorokuinolon masuk kedalam terapi yang optimal bagi pasien demam tifoid. Levofloksasin merupakan antibiotik berspektrum luas yang bekerja dengan cara menghambat kerja enzim DNA girase kuman, akibatnya replikasi DNA terhenti dan pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* menjadi terhambat (Yuliana, 2015). Menurut Nelwan (2019) levofloksasin lebih dipilih pada saat ini, karena merupakan antimikroba dengan waktu penurunan demam yang lebih cepat serta efek sampingnya lebih kecil dibandingkan antibiotik lainnya. Pemberian levofloksasin 500 mg 1 kali sehari selama 7 hari memiliki efikasi klinis 100% (WHO, 2003). Penggunaan antibiotik selanjutnya adalah ampisilin sebanyak 3 pasien (4,48%). Ampisilin merupakan antibiotik alternatif apabila pasien yang tidak bisa mendapatkan antibiotik lini pertama sesuai dengan tabel terapi WHO (2003). Keuntungan dari ampisilin yaitu obat ini aman dikonsumsi oleh ibu hamil dan menyusui. Penggunaan antibiotik selanjutnya adalah sefiksim sebanyak 3 pasien (4,48%). WHO (2003) menyatakan bahwa sefiksim dapat menjadi pengganti fluorokuinolon dan juga alternatif pengobatan apabila terjadi *multidrug resistance*

pada pasien. Secara umum sefiksिम dapat ditoleransi baik oleh semua pasien dan dapat dipergunakan sebagai alternatif pilihan pengobatan (Hadinegoro *et al.*, 2021).

Selain antibiotik, pasien demam tifoid dalam penelitian ini juga mendapatkan terapi simptomatik. Pada pasien yang membutuhkan terapi analgetik-antipiretik mendapatkan obat parasetamol sebesar 67 pasien (100%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu untuk obat analgetik-antipiretik yang digunakan adalah parasetamol (Salam *et al.*, 2022). Obat ini digunakan untuk menurunkan suhu badan dan mengurangi rasa nyeri, biasanya diresepkan pada pasien demam tifoid disaat munculnya gejala seperti demam, nyeri kepala atau pusing. Pasien yang merasakan gejala mual dan muntah dalam penelitian ini juga akan mendapatkan antiemetik dengan rincian metoklopramid sebanyak 21 pasien (31,34%), ondansetron 14 pasien (20,90%) dan juga domperidone 2 pasien (2,99%). Antiemetik diberikan untuk mengurangi intensitas mual dan muntah pada pasien demam tifoid (Megawati and Erlifanti, 2016).

Beberapa pasien demam tifoid di Rumah Sakit ini mengeluhkan mual dan muntah sehingga pengobatan yang dapat diberikan kepada pasien adalah golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) seperti omeprazole sebanyak 28 pasien (41,79%) dan Antagonis reseptor H2 seperti ranitidin pada 17 pasien (25,37%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yakni omeprazole dan ranitidin digunakan sebagai obat antitukak (Salam *et al.*, 2022). Menurut Tumbelaka (2003) ketika bakteri *Salmonella typhi* masuk kedalam tubuh manusia, bakteri akan masuk sampai ke lambung dan hal pertama yang terjadi adalah upaya pertahanan dari lambung berupa peningkatan asam lambung. Pemberian obat omeprazole dan ranitidin pada pasien yang mengeluhkan rasa tidak nyaman dilambung sejalan dengan pernyataan dari Notes (2017) yaitu pemberian omeprazole dan ranitidin dapat mengurangi asam lambung dan dapat membantu mengurangi rasa tidak nyaman dilambung, sehingga obat ini juga sering digunakan dalam pengobatan demam tifoid.

Terdapat beberapa pasien demam tifoid yang mendapatkan kortikostteroid yaitu metilprednisolon dan dexamethason masing – masing sebanyak 3 pasien (4,48%). Obat golongan kortikosteroid dapat meredakan peradangan atau inflamasi dari gejala yang dirasakan oleh penderita demam tifoid (Oktavia *et al.*, 2020). Hasil penelitian Sharma dan Gandhi (2015) menyatakan bahwa pemberian glukokortikoid pada pasien demam tifoid mengakibatkan adanya penurunan angka mortalitas yang signifikan. Selain pemberian obat di atas, terdapat pasien yang diberikan vitamin yaitu curcuma sebanyak 6 pasien (8,96%) dan mekobalamin sebanyak 3 pasien (4,48%), hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yakni vitamin yang diberikan pada pasien adalah vitamin B dan curcuma (Hapsari, 2019). Menurut Megawati dan Erlifanti (2016) pasien demam tifoid akan mengalami penurunan nafsu makan sehingga pemberian vitamin ini dilakukan untuk mencegah terjadinya difisiensi dan diharapkan dapat meningkatkan kembali nafsu makan pasien.

Selain terapi demam tifoid, pasien juga mendapatkan terapi untuk penyakit penyertanya. Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit penyerta yang dialami oleh pasien, sehingga pasien juga diberikan metformin. Metformin memiliki efek utama mengurangi produksi glukosa dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Sebagian besar kasus Diabetes Melitus Tipe 2 menjadikan metformin sebagai terapi pilihan pertama (Soelistijo *et al.*, 2015). Tidak hanya diabetes mellitus, hipertensi juga merupakan penyakit penyerta yang

dialami oleh pasien, sehingga pasien juga mendapatkan terapi antihipertensi menggunakan amlodipin. Amlodipin pada penelitian ini diberikan pada 3 pasien (4,48%), hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Safarudin *et al* (2016) yakni pasien demam tifoid dengan penyakit penyerta hipertensi dapat diberikan amlodipine sebagai terapi antihipertensi. Mekanisme kerja amlodipin adalah menghambat kanal kalsium sehingga menyebabkan relaksasi otot polos dan akan menurunkan tekanan darah (Alawiyah and Mutakin, 2017). Selain antihipertensi, antihistamin juga salah satu terapi pada pasien yang mengalami keluhan kemerahan di kulit setelah mendapatkan pengobatan. Antihistamin yang paling banyak diberikan dalam penelitian ini adalah setirizin sebanyak 1 pasien (1,49%). Pemberian setirizin dapat menekan sekresi histamin pada pasien alergi atau non alergi dan umumnya lebih efektif dibanding dengan antihistamin lainnya (Corsico *et al.*, 2019). Penggunaan obat antihipotensi norepinefrin diberikan pada 1 pasien (1,49%) dengan kondisi tekanan darah yang sangat rendah. Pemberian agen antihipotensi ini diberikan pada pasien yang memerlukan perbaikan tekanan perfusi dan fungsi jantung. Penggunaan obat-obatan antihipotensi yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP \geq 65 mmHg (Irvan *et al.*, 2018). Dalam kasus ini, pasien mengalami kondisi hipotensi akibat adanya reaksi alergi dari pengobatan yang diterimannya, sehingga pasien diberikan norepinefrin.

Analisis Drug Related Problems (DRPs)

Drug Related Problems merupakan suatu permasalahan pengobatan yang dapat mengganggu keberhasilan terapi pasien yang diharapkan (Cipolle *et al.*, 1998). Dibutuhkan peran aktif tenaga kesehatan dalam penyelesaian masalah pengobatan pada pasien (Kumar *et al.*, 2012). *Drug Related Problems* pada pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap periode November 2021-Oktober 2022 tertera pada tabel 3.

Tabel 3. Kejadian DRPs kategori dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi efek samping, dan interaksi di Instalasi Rawat Inap pada periode November 2021-Oktober 2022 (n=67)

Kategori DRP	Jumlah kasus	Persentase (%)
Dosis terlalu rendah	13	20
Dosis terlalu tinggi	2	3,08
Efek samping	14	21,54
Interaksi obat	36	55,38

*satu pasien bisa mengalami lebih dari 1 DRPs

DRP terjadi pada 36 pasien (53,73%), sedangkan pasien yang tidak mengalami *Drug Related Problems* sebanyak 31 pasien (46,27%). Dari 36 pasien yang mengalami DRPs, terjadi 65 kasus dengan rincian dosis terlalu rendah 13 kasus (20%), dosis terlalu tinggi 2 kasus (3,08%), efek samping 14 kasus (21,54%) dan interaksi obat 36 kasus (55,38%).

Dosis Terlalu Rendah

Pada penelitian ditemukan DRPs dengan dosis terlalu rendah, sebanyak 13 kasus penggunaan obat demam tifoid tidak sesuai dengan standar literatur *Drug Information Handbook* (DIH). Kasus DRPs kategori dosis terlalu rendah untuk pasien demam tifoid terjadi pada pemberian

ranitidin sebanyak 10 kasus (15,38%) dan pemberian mekobalamin sebanyak 3 kasus (4,62%), sehingga untuk DRPs kategori dosis terlalu rendah terdapat total 13 kasus dengan persentase 20%. Pemberian dosis pada 10 pasien yang mendapat ranitidin IV adalah 50 mg tiap 12 jam atau 2x sehari, sedangkan dosis yang ada pada standar adalah 50 mg IV tiap 6-8 jam atau 3-4x sehari. Dosis terlalu rendah juga terjadi pada pemberian mekobalamin dosis 500 mg 1x sehari, berdasarkan literatur untuk pemberian mekobalamin sendiri seharusnya adalah 500 mg 3x sehari. Penelitian lain yang dilakukan oleh Utami (2016) juga ditemukan kasus dosis terlalu rendah pada pemberian ranitidin yang kurang dari dosis standar literatur. Tujuan pengobatan menjadi tidak akan efektif apabila dosis yang diberikan kepada pasien lebih rendah dibandingkan dengan dosis yang di rekomendasikan. Pemberian dosis obat yang terlalu rendah akan memperlambat kesembuhan dan memperpanjang lama perawatan pasien (Pradani and Kundarto, 2018).

Dosis Terlalu Tinggi

Pada penelitian ditemukan DRPs dengan kategori dosis terlalu tinggi, sebanyak 2 kasus penggunaan obat demam tifoid tidak sesuai dengan standar literatur *Drug Information Handbook* dan *the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever WHO*. Terdapat 1 pasien (1,54%) yang mendapatkan antibiotik levofloksasin dengan dosis pemberian yang melebihi standar yakni 750 mg 1x sehari selama 7 hari, sedangkan dosis standar 500 mg 1x sehari selama 7 hari. Dosis terlalu tinggi juga terjadi pada 1 pasien (1,54%) yang mendapatkan asam folat 1 mg 2x sehari, sedangkan untuk dosis standar adalah 0,4-1mg 1x sehari. Apabila dosis yang diberikan kepada pasien terlalu berlebih, maka kadar obat yang ada di dalam darah menjadi toksik (Cahyani, 2014).

Efek Samping Obat

Efek samping obat adalah (ESO) adalah efek berbahaya yang tidak diinginkan dari suatu obat yang timbul pada pemberian dengan dosis normal untuk tujuan terapi, diagnosis atau pencegahan (WHO, 2014). Efek samping yang ada didalam penelitian ini ditentukan dengan melihat keluhan pasien setelah mendapatkan pengobatan. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa kejadian efek samping obat demam tifoid yang paling banyak dialami selama menjalani rawat inap yaitu denyut nadi menurun, gatal dan ruam dengan persentase masing-masing sebesar 4,61%.

Efek samping yang terjadi pada pasien terbagi menjadi 3 penyebab obat yakni metoklorpramid, metilprednisolon dan levofloksasin. Menurut *Drug Information Handbook 17th Edition* (2008), terjadinya denyut nadi menurun sebanyak 3 kasus (4,61%), tekanan darah meningkat 2 kasus (3,08%) dan sesak yang terjadi pada 1 kasus (1,54%) disebabkan oleh penggunaan metoklorpramid. Efek samping yang dirasakan pasien masuk kedalam kategori gangguan kardiovaskular, hal ini sejalan dengan penelitian Putri (2016) dimana terdapat pasien yang mengalami efek samping kategori gangguan kardiovaskular akibat dari penggunaan metoklorpramid. Mekanisme metoklorpramide sehingga dapat menyebabkan gangguan ritme pada kardiovaskular adalah karena adanya penghambatan pada saluran natrium (Stoetzer *et al.*, 2017). Efek samping lain yang dirasakan pasien adalah gatal dan ruam sebanyak 3 kasus, (4,61%) termasuk gangguan dermatologi yang disebabkan oleh penggunaan levofloksasin

(Lexy *et al.*, 2008). Ruam dan gatal diduga dapat terjadi karena reaksi efek samping penggunaan levofloksasin sehingga pemberian levofloksasin harus segera dihentikan (Nelwan *et al.*, 2006). Efek samping lainnya yaitu lemas dan mual yang terjadi masing-masing 1 kasus (1,25%), efek samping ini dapat disebabkan oleh penggunaan metilprednisolon, efek samping yang terjadi ini masuk kedalam golongan gangguan neuromuscular (Lexy *et al.*, 2008).

Potensi interaksi obat

Hasil analisis data rekam medik menunjukkan bahwa pasien demam tifoid beberapa mengalami interaksi obat. Pada penelitian yang telah dilakukan, terdapat 36 kasus (55,38%) interaksi obat. Interaksi obat dikatakan penting secara klinis apabila dapat mengakibatkan berkurangnya efektifitas obat dan meningkatkan toksisitas obat sehingga mengakibatkan perubahan pada efek terapi (Setiawati, 2016).

Potensi interaksi obat yang ditemukan sering terjadi pada obat kombinasi antibiotik dengan obat lain. Hasil ini diperoleh dari analisis riwayat pengobatan pasien setiap harinya selama rawat inap. Interaksi obat pada fase farmakodinamik sebesar 15 kasus (23,07%), fase farmakokinetika sebesar 14 kasus (21,54%), dan *unknown* sebesar 7 kasus (10,77%). Interaksi yang terjadi dikelompokkan berdasarkan mekanisme dan tingkat keparahan. Berdasarkan mekanismenya interaksi pengobatan dapat dikelompokkan menjadi 3 yaitu interaksi farmakodinamik terjadi antara obat yang bekerja pada sistem fisiologik atau sistem reseptor yang sama, sehingga terjadi efek yang sinergis, aditif, atau antagonis tanpa terjadinya perubahan kadar obat dalam plasma. Interaksi farmakokinetik terjadi jika salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau eksresi obat lainnya sehingga kadar kedua obat dapat menurun atau meningkat, akibatnya terjadi penurunan efektifitas atau peningkatan toksisitas obat tersebut. Interaksi *unknown* adalah interaksi dengan mekanisme yang belum diketahui secara tepat, yakni tidak masuk kedalam mekanisme farmakodinamik ataupun farmakokinetik (Setiawati, 2007).

Berdasarkan tingkat keparahannya, interaksi obat dapat terbagi menjadi moderat sebesar 17 kasus (26,15%), minor 12 kasus (18,46%), dan tingkat keparahan major sebesar 7 kasus (10,77%). Potensi interaksi yang paling banyak terjadi adalah levofloksasin dengan ondansetron sebanyak 9 kasus (13,85%), mekanisme yang terjadi adalah farmakodinamik dengan tingkat keparahan moderat. Levofloksasin dan ondansetron dapat mengakibatkan perpanjangan interval QT (Kapadia *et al.*, 2013). Interaksi tersebut meningkatkan risiko aritmia jantung yang berpotensi mengancam nyawa dan disebut dengan *Torsades de Pointes*. Untuk memonitoring interaksi yang terjadi, maka perlu dilakukan pemantauan EKG berulang dan pemeriksaan kadar elektrolit (Khatib *et al.*, 2021). Interaksi selanjutnya adalah antara parasetamol dan metoklorpramid sebanyak 9 kasus (13,85%), mekanisme yang terjadi adalah farmakokinetik dengan tingkat keparahan minor. Penggunaan parasetamol bersamaan dengan metoklorpramid dapat meningkatkan laju dan tingkat penyerapan obat terutama obat yang diserap di usus kecil (Drugs.com, 2023). Interaksi *unknown* pada tingkat keparahan major terjadi antara antibiotik levofloksasin dengan kortikosteroid yaitu deksametason dan metilprednisolon. Interaksi pada levofloksasin dan deksametason terjadi sebanyak 4 kasus (6,15%), sedangkan interaksi antara levofloksasin dan metilprednisolon terjadi sebanyak 3 kasus (4,61%). Penggunaan kortikosteroid bersamaan dengan antibiotik levofloksasin dapat

menyebabkan peningkatan efek samping tendinitis dan ruptur tendon (Sendzik *et al.*, 2010). Ruptur tendon dapat terjadi selama atau hingga beberapa bulan setelah terapi levofloksasin selesai diberikan, maka dari itu pemberian resep harus diperhatikan dan mencoba untuk menghindari kombinasi *quinolone* dengan kortikosteroid atau meresepkan obat antimikroba alternatif jika memungkinkan (Linden *et al.*, 2003).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 67 pasien demam tifoid pada periode November 2021-Oktober 2022, sebanyak 36 pasien (53,73%) mengalami DRPs dan 31 pasien (46,27%) tidak mengalami DRPs. Profil penggunaan obat terapi spesifik antibiotik yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah levofloksasin 67 pasien (100%), ampisilin 3 pasien (4,48%) dan sefiksिम 3 pasien (4,48%). Penggunaan obat lain selain antibiotik yang paling banyak diberikan adalah parasetamol 67 pasien (100%). Jumlah DRPs yang terjadi sebanyak 65 kasus dengan rincian kategori dosis terlalu rendah 13 kasus (20%), dosis terlalu tinggi 2 kasus (3,08%), efek samping 14 kasus (21,54%), dan interaksi obat 36 kasus (55,38%).

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, N.R., 2018, Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Demam Tifoid Pada Usia 15-44 Tahun Di Wilayah Kerja Puskesmas Tlogosari Kulon, *Skripsi*, Fakultas Ilmu Keolahragaan, Universitas Negeri Semarang.
- Alawiyah, A., and Mutakin., 2017, Analisis Amlodipin Dalam Plasma Darah Dan Sediaan Farmasi, *Farmaka*, 15 (3), 123–132.
- Astari, V.O., 2017, Evaluasi DRPs penggunaan antibiotik pasien demam tifoid kelompok pediatrik di Instalasi Rawat Inap RSUD Sleman Yogyakarta periode 2016, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma.
- Ayub, U., Khattak, A.A., Salieem, A., Javed, F., Siddiqui, N., Hussain, N., and Hayat, A., 2015, Incidence of Typhoid Fever in Islamabad, *American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences*, 7 (4), 220–223.
- Corsico, A.G., Leonardi, S., Licari, A., Marseglia, G., Miraglia, D.G.M., Peroni, D.G., Salpietro, C. and., Ciprandi, G., 2019, Focus on the cetirizine use in clinical practice: A reappraisal 30 years later, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 14 (1), 1–7.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 2022, Bagaimana Cara Mengatasi Stres?, Terdapat di: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1722/bagaimana-cara-mengatasi-stres [Diakses pada 3 Juli 2023]
- Depkes RI., 2016, *Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 2014, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no 5 tahun 2014: Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 2013, *Profil Kesehatan Indonesia 2012*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI, 2007, Riset Kesehatan Dasar 2007, *Laporan Nasional 2007*, 1–384. Terdapat di:

- <http://kesga.kemkes.go.id/images/pedoman/Riskesda2007Nasional.pdf>.
- Drugs.com, 2023, Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects, Terdapat di: https://www.drugs.com/drug_interactions.html [Diakses pada 1 mei 2023].
- Hadinegoro, S.R.S., Tumbelaka, A.R., and Irawan, S.H., 2021, Pengobatan Cefixime pada Demam Tifoid Anak, *Sari Pediatri*, 2 (4), 182–187.
- Hairunnisa., Rusli, R., and Faisal, M., 2020, Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Demam Tifoid Pediatrik di RSUD Kabupaten Penajam Paser Utara Periode 2020, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman.
- Hapsari, T.N., 2019, Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr.R.Soetijono Blora Periode Januari 2017 - Agustus 2018, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Heazell, A.E.P., Li M., Budd, J., Thompson, J.M.D., Stacey, T., Cronin, R.S., Martin, B., Roberts, D., Mitchell E.A., and McCowan L.M.E., 2018, Association between maternal sleep practices and late stillbirth – findings from a stillbirth case-control study, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125 (2), 254–262.
- Irvan., Febyan., and Suparto., 2018, Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guideline Terbaru, *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*, 10 (1), 62.
- Jauza Z., Bachtiar F., Ismiyasa S.W., and Sirada A., 2022, Hubungan Antara Indeks Massa Tubuh (IMT) Dengan bentuk Lengkung Kaki Pada Anak Usia Masa Kanak-Kanak Akhir, *Jurnal Vokasi Indonesia*, 10 (2).
- Juwono, R., 2004, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi II*, Penerbit Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Kapadia, J., Thakor, D., Desai, C., and Dikshit, R.K., 2013, A study of potential drug-drug interactions in indoor patients of medicine department at a tertiary care hospital, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3 (10), 89–96.
- Khatib, R., Sabir, F.R.N., Omari, C., Pepper, C., and Tayebjee, M.H., 2021, Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice, *Postgraduate Medical Journal*, 97 (1149), 452–458.
- Kumar, Y.A., Kumar, V.R., Ahmad, A., Mohanta, G.P., and Manna, P.K., 2012, Pharmacists Interventions And Pharmaceutical Care In An Indian Teaching Hospital: A Prospective Study, *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences*, 1 (4).
- Lexy, C., Aberg, J., Armstrong, L., Goldman, M., and Lance, L.L., 2008, *Drug Information Handbook 17th Edition*, American Pharmacists Association.
- Malau, V.M., Budiono., and Yusniar., 2015, Hubungan Higiene Perorangan Dan Sanitasi Makanan Rumah Tangga Dengan Kejadian DemamTifoid Pada Anak Umur 5-14 Tahun Di Wilayah Kerja Puskesmas Bandarharjo Kota Semarang, *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 3 (1), 2356–3346. Terdapat di: <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jkm>.
- Mayasari, D., and Pratiwi, A., 2009, Hubungan Respon Imun Dan Stres Dengan Tingkat Kekambuhan Demam Tifoid Pada Masyarakat Di Wilayah Puskesmas Colomadu Karanganyar, *Berita Ilmu Keperawatan ISSN 1979-2697*, 2 (1), 13–18.
- Megawati, A., and Erlifanti, E., 2016, Studi Deskriptif Penggunaan Antibiotik untuk Pengobatan Demam

- Tifoid pada Pasien Anak, *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat*, 1 (5), 43–54.
- Muthoharoh, A., Rozanah, S., Isyti'aroh, I., and Permadi, Y.W., 2020, Karakteristik Pasien Demam Tifoid Rawat Inap Kabupaten Pekalongan Tahun 2018, *Pena Medika Jurnal Kesehatan*, 10 (1)
- Nelwan, R., 2019, Tata laksana terkini demam tifoid, *Continuing Medical Education*, 46 (1), 247-250.
- Notes, T.M.M.N., 2017, *Basic pharmacology & drug notes*, MMN Publishing, Makasar.
- Oktavia, D., Indriani, L., and Dewi, M., 2020, Evaluasi Pemberian Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Azra Kota Bogor, *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10 (1), 54–64.
- Pardamean, E., and Lazuardi, M.J., 2019, Hubungan Jenis Kelamin Dengan Stres Psikologis Pada Siswa-Siswi Kelas Xi Jurusan IPA Di Sma X Tangerang, *Nursing Current Jurnal Keperawatan*, 7 (1), 68.
- Pradani, S.A., and Kundarto, W., 2018, Evaluasi Ketepatan Obat dan Dosis Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Anak Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode 2016-2017, *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3 (2), 93.
- Putri, W.M., 2016, Studi Pengobatan Antimerik Dalam Mencegah Mual dan Muntah Pasca Operasi Pada pasien bedah ortopedi Rumkital Dr.Ramelan Surabaya, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga.
- Ramaningrum, G., Anggraheny, H.D., and Putri, T.P., 2017, Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian demam tifoid pada anak di RSUD tugurejo semarang, *Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang*, 10 (2), 1–8.
- Riskesdas., 2018, Angka Rata Rata Kesakitan Demam Typhoid Di Indonesia, Terdapat di: <http://www.depkes.go.id>. [Diakses pada 30 Januari 2024].
- Safarudin., Qaira, I.N., and Mukaddas, A., 2016, Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Demam Tifoid Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Anutapura Palu Periode 2014-2015, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53 (9), 1689–1699.
- Safitri, I.A., 2020, Stres kerja perawat di unit rehabilitasi kusta Rumah Sakit Umum Daerah, *Higeia Journal of Public Health Research and Development*, 1 (3), 84–94. Terdapat di: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia/article/view/40449>.
- Salam, N., Said, A., and Ridwan, B.A., 2022, Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Demam Tifoid Di RSUD Kota Kendari Periode Januari-Desember 2020, *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 1 (2), 83–93.
- Sendzik, J., Shakibaei, M., Schäfer-Korting, M., Lode, H., and Stahlmann, R., 2010, Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35 (4), 366–374.
- Setiawati, A., 2016, *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*, Departemen Farmakologi dan Teraupetik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Setiawati, A., 2007, Interaksi Obat, *Farmakologi dan terapi*, Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, Jakarta, pp. 862–867.
- Sharma, V., and Gandhi, G., 2015, The Efficacy of Dexamethasone Treatment in Massive Enteric

- Bleeding in Typhoid Fever, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13 (7), e95–e97. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.094>.
- Soelistijo, S.A., Novida, H., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., Manaf, A., Sanusi, H., Lindarto D., Shahab, A., Pramono, B., Langi, Y.A., Purnamasari, D., Soetedjo, N.N., Saraswati, M.R., Dwipayana, M.P., Yuwono, A., 2015, *Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*, Perkeni, Jakarta.
- Soemirat, J., 2012, *Kesehatan Lingkungan*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Sunarko, A., and Setyaningsih, W., 2016, Pengaruh Pengetahuan Terhadap Sikap Ibu Rumah Tangga Dalam Upaya Mengatasi Pencemaran Lingkungan Akibat Sampah Di TPA Jatibarang, *Journal of Edugeography*, 4 (1), 24–32.
- Suriadi and Yuliani, R., 2010, *Buku Pegangan Praktik Klinik: Asuhan Keperawatan pada Anak. Edisi ke-2.*, CV. Sagung Seto, Jakarta.
- Tiara, P.P., 2016, Hubungan Usia, Status Gizi, Dan Riwayat Demam Tifoid Dengan Kejadian Demam Tifoid Pada Anak Di RSUD Tugurejo Semarang, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Tumbelaka, A.R., 2003, *Tata Laksana Demam Tifoid Pada Anak*, Balai Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia FKUI, Jakarta.
- Utami, R.M., 2016, Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Demam Tifoid Anak Di Instalasi Rawat Inap Ryumah Sakit “X” Tangerang Selatan, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Terdapat di: <http://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/33045>.
- Verma, R., Balhara, Y.S., and Gupta, C., 2011, Gender differences in stress response: Role of developmental and biological determinants, *Industrial Psychiatry Journal*, 20 (1), 4.
- WHO., 2003, Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever, *Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biologicals*, 1–38. Terdapat di: www.who.int/vaccines-documents/.
- Widodo, A., 2012, Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Upaya Pencegahan Kekambuhan Demam Tifoid Pada Penderita Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Jatiyoso Karanganyar, *Skripsi*, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Winarsih, S., Sujuti H., and Yasmin, A., 2017, Pengaruh Kadar Glukosa Terhadap Ekspresi Protein AdhO36 Bakteri *Salmonella Typhi*, *Majalah kesehatan*, 4 (3), 105–113.
- Yuliana, A., 2015, Uji sensitivitas antibiotik levofloxacin yang ada di pasaran terhadap bakteri *Salmonella typhosa* atcc 2401, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 14 (1), 12.