

Evaluasi Penggunaan Antibiotik Empiris dan Analisis Biaya Demam Tifoid di Sebuah RS Swasta Kota Semarang

(Evaluation on the use of empirical antibiotics and cost analysis on typhoid fever in a private hospital Semarang)

Hananun Zharfa Hanifah*, Ika Puspita Sari, & Titik Nuryastuti

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

ABSTRACT: The treatment of typhoid, which is caused by *S. typhi*, requires wise use of antibiotics. The use of irrational antibiotics can increase mortality, morbidity, disease spread and health costs. This study aims to understand the appropriateness of antibiotics use in a private hospital Semarang, the relationship between antibiotics rationality and costs. An observational retrospective study that used a cross sectional method, whereby data was collected from medical records and financial recap that fulfil the inclusion criteria. Data were used to perform descriptive analysis, analysis of antibiotics rationality using the Gyssens method, and to study the relationship between rationality and healthcare costs. Data on rationality and costs were analysed using the Mann Whitney test. Result showed 180 cases were evaluated during this study: 98 antibiotic regimens from medication in hospitalized and 82 antibiotic regimens from medication through take-home medicines. A number of 20,4% of the cases from medication in hospitalized and 7,3% of the cases from medication through take-home medicines were considered rational. There is a relationship between antibiotics rationality and antibiotic costs ($p < 0,05$).

Keywords: rationality; antibiotic; typhoid; gyssens; cost analysis.

ABSTRAK: Demam tifoid disebabkan bakteri *Salmonella typhi* dimana dalam terapi memerlukan pemakaian antibiotik yang bijaksana secara rasional. Pemakaian antibiotik irasional dapat meningkatkan mortalitas, morbiditas, penyebaran penyakit dan biaya kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kesesuaian penggunaan antibiotik di sebuah RS Swasta Kota Semarang serta mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap biaya. Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan metode cross sectional dengan pengambilan data secara retrospektif. Analisis biaya dilakukan dengan menggunakan tipe farmakoeкономи Cost of Analysis (COI) berdasarkan pendekatan kejadian. Data diperoleh dari rekam medis dan faktur rekap keuangan sesuai kriteria inklusi penelitian. Data biaya yang digunakan merupakan data yang didapat dari perspektif rumah sakit. Analisis yang dilakukan adalah analisis deskriptif, rasionalitas antibiotik dengan metode Gyssens sedangkan analisis hubungan antara rasionalitas dengan biaya menggunakan uji statistika Mann Whitney. Hasil penelitian terdapat 180 kasus dengan 98 regimen antibiotik di bangsal dan 82 regimen antibiotik obat pulang. Persentase rasionalitas penggunaan antibiotik di bangsal sebesar 20,4% rasional dan 79,6% tidak rasional sedangkan rasionalitas regimen antibiotik pulang yaitu sebesar 7,3% rasional dan 92,7% tidak rasional. Ketidakerasionalan didominasi kategori IV A dan III B. Hasil analisis menunjukkan terdapat hubungan antara rasionalitas terhadap biaya antibiotik ($p < 0,05$).

Kata kunci: rasionalitas; antibiotik; tifoid; gyssens; analisis biaya.

Pendahuluan

Demam tifoid umumnya terjadi di negara berkembang dengan mortalitas dan morbiditas yang signifikan [1]. Berdasarkan profil kesehatan kota Semarang demam tifoid merupakan penyakit terbanyak di puskesmas (2013) dan masuk kedalam 10 besar penyakit di rumah sakit (2014 dan 2015) [2-4]. Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *S. typhi* atau *S. paratyphi* sehingga diperlukan antibiotik dalam tatalaksana terapinya. Penggunaan antibiotik yang rasional merupakan hal yang sangat penting sebagai

bentuk pada era resistensi dan kurangnya penelitian pengembangan antibiotik [5]. Antibiotik lini pertama untuk tatalaksana demam tifoid adalah kloramfenikol atau golongan penisilin (amoksisilin dan ampicilin) atau kotrimoksazol [6-9]. Antibiotik lain yang dapat digunakan yaitu golongan sefalosporin, kuinolon dan makrolida [1-7].

Penggunaan antibiotik diperlukan evaluasi untuk mengukur kerasionalan

Article history

Received: 09 Jan 2018
Accepted: 27 Maret 2018
Published: 30 April 2018

Access this article



*Corresponding Author: Hananun Zharfa Hanifah
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Jalan Sekip Utara, Sinduadi, Mlati, Kabupaten Sleman,
Daerah Istimewa Yogyakarta 55281 | Email: hananunzharfa51@gmail.com

penggunaan antibiotik. Evaluasi dapat dilakukan melalui metode kuantitatif ataupun metode kualitatif. Pendekatan secara kualitatif yaitu dilakukan evaluasi penggunaan antibiotik berdasarkan ketepatan pemilihan antibiotik, dosis, lama pemberian, cara pemberian, keefektifan, dan harga antibiotik. Salah satu bentuk penilaian antibiotik dilakukan secara kualitas yaitu menggunakan alur penilaian Gyssens [10].

Hasil evaluasi tersebut berupa kategori rasional dan tidak rasional. Pemakaian antibiotik yang tidak rasional dapat meningkatkan angka mortalitas, morbiditas, penyebaran penyakit menular [11,12]. Ketidakrasionalan penggunaan antibiotik akan menyebabkan biaya kesehatan menjadi tidak efisien dengan meningkatkan biaya perawatan total yang dikaitkan dengan lama rawat inap pasien di rumah sakit [13,14]. Biaya terapi yang tidak efisien dapat terjadi jika pemakaian antibiotik berlebihan dan menimbulkan efek samping terkait dosis. Pemakaian antibiotik dibawah pedoman dosis menyebabkan kegagalan perawatan yang ditandai dengan pengobatan berulang atau berkepanjangan dan resistensi [13].

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian cross sectional dengan pengambilan data secara retrospektif. Pengambilan data melalui data rekam medik dan catatan keuangan pasien.

Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap di Sebuah RS Swasta Kota Semarang yang mendapatkan diagnosis demam tifoid dan diterapi dengan antibiotik. Subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien demam tifoid di Instalasi Rawat di Sebuah RS Swasta Kota Semarang periode April-September 2017 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang mendapatkan antibiotik dengan diagnosis demam tifoid di instalasi rawat inap R di Sebuah RS Swasta Kota Semarang periode April-September 2017; Pasien dengan data catatan medik lengkap dan terbaca; serta Pasien dengan data rekap keuangan lengkap. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid disertai dengan penyakit infeksi bakteri lain dan lama perawatan kurang dari 3 hari.

Analisis data

Data yang diperoleh ditampilkan secara deskriptif meliputi karakteristik demografi pasien (usia, jenis kelamin,

jaminan kesehatan dan kelas perawatan), karakteristik penyakit (jenis diagnosis, gejala klinis dan pemeriksaan penunjang), pemakaian antibiotik (regimen terapi dan peralihan antibiotik). Analisis rasionalitas dengan menggunakan metode Gyssens. Panduan metode Gyssens menggunakan pedoman PERMENKES RI No 8 tahun 2015 tentang Program pengendalian resistensi antimikroba di Rumah Sakit. Analisis hubungan antara rasionalitas dengan biaya menggunakan uji Mann Whitney dengan interval kepercayaan (CI) sebesar 95% (= 5%).

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kesesuaian penggunaan antibiotik di sebuah RS Swasta Kota Semarang serta mengetahui hubungan antara rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap biaya. Hasil penelusuran awal diagnosis demam tifoid bulan April – September 2017 diperoleh 371 pasien demam tifoid dan terdapat 98 pasien demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi. Data karakteristik pasien sebagaimana yang ditunjukkan dalam [tabel 1](#) menunjukkan pasien demam tifoid perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki. Hal ini menunjukkan profil pasien pada penelitian ini. Jenis kelamin kelamin bukan merupakan faktor risiko demam tifoid tetapi, dipengaruhi aktivitas yang padat tanpa diimbangi dengan istirahat yang cukup [1,15–17]. Kelompok usia yang ditunjukkan dalam [tabel 1](#) menunjukkan persentase terbesar kelompok usia 0-5 tahun (37,8%) diikuti usia 6-15 tahun (25,5%). Hal ini dikaitkan dengan kekebalan tubuh dan kebiasaan makanan yang terkontaminasi *S.typhi* [19,20]. Pasien rawat inap berasal dari pasien rawat jalan, instalasi gawat darurat dan rujukan dari puskesmas atau klinik di sekitar RS tempat penelitian. Jaminan kesehatan berdasarkan [tabel 1](#) menunjukkan pasien dengan jaminan kesehatan BPJS (JKN non PBI dan JKN PBI) memiliki persentase terbesar 65,3% dan 13,3% dengan lama rawat inap terbesar selama 3-5 hari. Hal ini sesuai dengan UU no 24 tahun 2011 bahwa seluruh warga negara harus memiliki jaminan sosial nasional berupa BPJS. Lama rawat inap tidak dipengaruhi cara pembayaran pasien hal ini menunjukkan salah satu bentuk upaya rs tempat penelitian dalam memberikan pelayanan yang terbaik untuk pasien.

Persentase terbesar pada penelitian ini adalah diagnosis primer dimana diagnosis primer selain demam tifoid tercantum dalam [tabel 2](#). Diagnosis primer selain demam tifoid perlu dikaji kembali apakah diagnosis lain yang timbul sebagai komorbid atau komplikasi. Diare dapat terjadi pada pasien demam tifoid sebagai manifestasi klinis demam tifoid atau dengan patogen penyebab

Table 1. Karakteristik pasien demam tifoid.

Karakteristik pasien	Jumlah (n=98)	(%)
Jenis Kelamin		
a. Laki-laki	46	46,9
b. Perempuan	52	53,1
Usia		
a. < 5 tahun	30	30,6
b. 6-15 tahun	32	32,7
c. 16-25 tahun	10	10,2
d. 26-35 tahun	14	14,3
e. 36-45 tahun	6	6,1
f. >46 tahun	6	6,1
Jenis Jaminan Kesehatan		
a. BPJS Non PBI	64	65,3
b. BPJS PBI	13	13,3
c. Jaminan lainnya	9	9,2
d. Umum	12	12,2
Kelas Perawatan		
a. VIP	12	12,2
b. Kelas I	22	22,4
c. Kelas II	32	32,7
d. Kelas III	32	32,7
Lama Rawat Inap		
a. 3-5 hari	79	80,6
b. > 5 hari	19	19,4

Table 2. Karakteristik penyakit pasien demam tifoid.

Diagnosis	Jumlah	(%)
Jenis Diagnosis		
a. Primer	90	91,8
b. Sekunder	8	8,2
Diagnosis Primer Bukan Demam Tifoid		
a. Diare akut	2	25
b. Demam berdarah	2	25
c. Efusi pleura	1	12,5
d. Hamil	1	12,5
e. Pansitopenia	1	12,5
f. Cephalgia	1	12,5
Jumlah diagnosis Akhir		
a. 1 diagnosis	51	52,0
b. 2 diagnosis	40	40,8
c. 3 diagnosis	6	6,1
d. 4 diagnosis	1	1,0

diare [1,20]. Demam berdarah dapat ditemukan sebagai komorbid pada demam tifoid atau sebagai diagnosis banding demam tifoid. Pemeriksaan laboratorium seperti uji widal, pemeriksaan tubex atau pemeriksaan demam berdarah diperlukan untuk menegakkan diagnosis penyakit [6,21,22]. Gangguan fungsi paru dapat terjadi akibat demam tifoid yang tidak tertangani. Komplikasi demam tifoid dengan paru terjadi pada 1-6% pasien demam

tifoid komplikasi. Komplikasi demam tifoid pada paru adalah pneumonia (bronkopneumonia dan infeksi bakteri sekunder), efusi pleura, pleural empyema, dan sebagainya [23–28]. Pada penelitian ini efusi pleura diduga sebagai komplikasi dari demam tifoid. Hal ini didukung dengan diagnosis demam tifoid terjadi selama perawatan sedangkan diagnosis efusi pleura hanya tertulis diakhir perawatan. Diagnosis tunggal sebagaimana yang tercantum pada [tabel 2](#) memiliki persentase terbesar. Hal ini mungkin disebabkan karena demam tifoid pada penelitian merupakan demam tifoid tanpa komplikasi. Komplikasi demam tifoid terjadi pada 10-15% pasien rawat inap atau perawatan lebih dari 2 minggu atau pasien yang tidak mendapatkan terapi antibiotik [29].

Golongan antibiotik yang digunakan pada penelitian ini tercantum dalam [tabel 3](#) adalah penisilin (ampisilin-sulbaktam; amoksisilin), sefalosporin G-3 (seftriakson, sefotaksim, sefiksiksim), kuinolon (siprofloksasin, levofloksasin, pefloksasin), makrolida (azitromisin), kotrimoksazol, aminoglikosida (amikasin) dan tiamfenikol. Persentase pemakaian antibiotik tunggal sebanyak 77 pasien (78,6%). Hal ini karena antibiotik tunggal biasa digunakan pada demam tifoid, Kombinasi antibiotik (iv+po) dapat diberikan pada demam tifoid komplikasi [1,30]. Peralihan antibiotik dari intravena ke antibiotik oral diperlukan jika telah dilakukan evaluasi 24-48 jam setelah pemakaian antibiotik. Peralihan antibiotik dibedakan atas sequential, switch dan stepdown [31]. Jenis peralihan yang dipilih bergantung pada kepekaan bakteri, ketersediaan antibiotik oral, bioavailabilitas obat oral dan kemampuan penetrasi antibiotik terhadap organ yang terinfeksi [32]. Peralihan antibiotik hendaknya mempertimbangkan kesediaan antibiotik yang tersedia dengan contoh antibiotik sefotaksim (iv) dapat dialihkan ke sefiksiksim (po) dimana keduanya merupakan antibiotik dengan golongan yang sama.

Analisis Gyssens pada penelitian ini menggunakan pedoman kemenkes (2006), WHO (2011), APhA (2017) dan mims (2017). Pada penelitian ini dilakukan analisis terhadap 180 kasus terdiri atas 98 kasus antibiotik di bangsal dan 82 kasus antibiotik obat pulang. Rasionalitas antibiotik yang ditampilkan dalam [tabel 4](#) dan [5](#) menunjukkan pemakaian antibiotik yang rasional sebesar 20 kasus dan 6 kasus. Irasional pemakaian antibiotik sebagaimana yang dicantumkan dalam [tabel 5](#) menunjukkan persentase terbesar berada pada kategori IV A. Hal ini disebabkan karena terdapat pemakaian antibiotik yang tidak tercantum dalam pedoman dan pemakaian kombinasi yang tidak didukung dalam pedoman terapi. Irasional yang tercantum dalam [tabel 5](#) didominasi oleh kategori III B. Hal ini

Table 3. Regimen antibiotik pasien demam tifoid di Instalasi Rawat inap.

Antibiotik	Jenis Antibiotik	Jumlah (n=98)	(%)	Jumlah	(%)
Tunggal	Ampisilin-sulbaktam	9	9,18	77	78,6
	Sefiksim	3	3,06		
	Sefotaksim	2	2,04		
	Seftriakson	2	2,04		
	Siprofloksasin	2	2,04		
	Kotrimoksazol	1	1,02		
	Levofloksasin	4	4,08		
	Pefloksacin	1	1,02		
	Ampisilin-sulbaktam > Sefiksim	5	5,1		
	Sefotaksim > Ampisilin-sulbaktam	1	1,02		
	Seftriakson > Siprofloksasin	1	1,02		
	Seftriakson > Amoxicillin	2	2,04		
	Sefriakson > Azitromisin	1	1,02		
	Seftriakson > Sefiksim	18	18,4		
	Amikasin > Sefiksim	4	4,08		
	Sefotaksim > Sefiksim	11	11,2		
	Sefotaksim > Tiamfenikol	7	7,14		
Sefotaksim > Seftriakson> Sefiksim	2	2,04			
Sefotaksim > Ampisilin-Sulbaktam > Sefiksim	1	1,02			
Kombinasi 2 antibiotik	Ampisilin-sulbaktam + Tiamfenikol	1	1,02	21	21,4
	Sefotaksim + Tiamfenikol	14	14,3		
	Sefotaksim + Seftriakson > Sefiksim	2	2,04		
	Sefotaksim + Kotrimoksazol > Sefiksim	1	1,02		
	Ampisilin-sulbaktam + Tiamfenikol > Sefiksim	1	1,02		
	Sefotaksim > Seftriakson > Kotrimoksazol + Sefiksim	2	2,04		
Keterangan :	> penggantian antibiotik; + kombinasi				

Table 4. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik di Bangsal Berdasarkan Alur Kategori Gyssens.

Kategori		Kategori Gyssens	Jumlah (n=98)	%	Jumlah (n=98)	%
Tidak rasional	IVA	Ada Antibiotik lain lebih efektif	25	25,5	78	79,6
	IV C	Ada antibiotik yang lebih murah	15	15,3		
	III B	Durasi terlalu singkat	11	11,2		
	II A	Dosis tidak tepat	22	22,4		
	II B	Interval pemberian tidak tepat	5	5,1		
Rasional	O	Tidak termasuk I-VI (Rasional)	20	20,4	20	20,4

Table 5. Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Obat Pulang Berdasarkan Alur Kategori Gyssens.

Kategori		Kategori Gyssens	Jumlah (n=98)	%	Jumlah (n=98)	%
Tidak rasional	IVA	Ada Antibiotik lain lebih efektif	2	2,4	76	92,7
	IV C	Ada antibiotik yang lebih murah	7	8,5		
	III B	Durasi terlalu singkat	50	61,0		
	II A	Dosis tidak tepat	17	20,7		
Rasional	O	Tidak termasuk I-VI (Rasional)	6	7,3	6	7,3

Table 6. Analisis hubungan rasionalitas antibiotik dengan biaya terapi.

Kerasionalan	Jumlah (n = 98)	%	Rerata + SD	p
Tidak rasional	20	20,4	1.805.590 + 1.445.610	0,332*
Rasional	78	79,6	1.878.429 + 2.041.823	

disebabkan karena pemakaian antibiotik kurang dari standar terapi yang tertera dalam pedoman. Pemberian antibiotik obat pulang ini disesuaikan dengan jadwal kontrol dokter selanjutnya dan pemberian maksimal yang tertera dalam formularium nasional.

Analisis hubungan antara rasionalitas dan biaya terapi sebagaimana yang tercantum dalam [tabel 6](#) tidak menunjukkan perbedaan. Hal ini mungkin disebabkan karena pemakaian antibiotik yang tidak rasional lebih tinggi dibandingkan pemakaian antibiotik yang rasional.

Kesimpulan

Profil penggunaan antibiotik di bangsal pada pasien demam tifoid di instalasi rawat inap di Sebuah RS Swasta Kota Semarang yaitu tidak rasional sebesar 79,6% (78 kasus) dan rasional sebesar 20,4% (20 kasus). Profil penggunaan antibiotik pulang tidak rasional sebesar 92,7% (76 kasus) dan rasional sebesar 7,3% (6 kasus). Terdapat hubungan antara rasionalitas terhadap biaya antibiotik ($p < 0,05$). Namun tidak terdapat hubungan antara rasionalitas terhadap outcome terapi yang dianalisis berdasarkan pernyataan dokter ($p > 0,05$).

Referensi

- [1] Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/Menkes/SK/V/2006 Tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2006. Available from: <http://www.hukor.depkes.go.id/home/search?q=tifoid>
- [2] Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang Tahun 2013. Dinas Kesehatan Kota Semarang; 2014.
- [3] Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang 2014. Dinas Kesehatan Kota Semarang; 2015.
- [4] Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang 2015. Dinas Kesehatan Kota Semarang; 2016.
- [5] Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480.
- [6] World Health Organization. Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003 [cited 2017 Apr 15]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/68122>
- [7] P. Manangazira, I. Glavintcheva, G. Mutukwa- Gonese, W. Bara, A. Chimbaru, I. Ameda. Guidelines for the Management of Typhoid Fever, July 2011. World Health Organization; 2011.
- [8] Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *The Lancet*. 2005;366(9487):749–762.
- [9] Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006;333(7558):78.
- [10] Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
- [11] Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis*. 2005 Aug;5(8):481–93.
- [12] World Health Organization. Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings. 2009;
- [13] Abegunde D. Inefficiencies due to poor access to and irrational use of medicines to treat acute respiratory tract infections in children. Geneva World Health Organ [Internet]. 2010 [cited 2017 May 11];12. Available from: <http://www.who.int/entity/healthsystems/topics/financing/healthreport/BP52ARIFINAL.pdf>
- [14] Sutrisno E, humardewayanti R, Bayupurnama P. Impact of irrational antibiotic therapy to hospital cost of care of pneumonia in patients in Dr. Sardjito Hospital. *J Intern Med*. 2013;3(2):67–71.
- [15] Rampengan NH. Antibiotik terapi demam tifoid tanpa komplikasi pada anak. *Sari Pediatri*. 2013;14(5):271–276.
- [16] Dewan AM, Corner R, Hashizume M, Ongee ET. Typhoid Fever and Its Association with Environmental Factors in the Dhaka Metropolitan Area of Bangladesh: A Spatial and Time-Series Approach. Vinetz JM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jan 24;7(1):1998–2011.
- [17] Mayasari D, Pratiwi A. Hubungan respon imun dan stres dengan tingkat kekambuhan demam tifoid pada masyarakat di wilayah Puskesmas Colomadu Karanganyar. *Ber Ilmu Keperawatan*. 2009;2(1):13–18.
- [18] Sinha A, Sazawal S, Kumar R, Sood S, Reddaiah VP, Singh B, et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. *The Lancet*. 1999;354(9180):734–737.
- [19] Adisasmito AW. Penggunaan antibiotik pada terapi demam tifoid anak di RSAB Harapan Kita. *Sari Pediatri*. 2006;8(3):174–180.
- [20] Roy SK, Speelman P, Butler T, Nath S, Rahman H, Stoll BJ. Diarrhea Associated with Typhoid Fever. *J Infect Dis*. 1985 Jun 1;151(6):1138–43.
- [21] Sudjana P, Jusuf H. Concurrent dengue hemorrhagic fever and typhoid fever infection in adult: case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1998 Jun;29(2):370–2.
- [22] Suharto. Demam Tifoid. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 2nd ed. Surabaya: Airlangga University Press; 2015.
- [23] Sharma AM, Sharma OP. Pulmonary Manifestations of Typhoid Fever. *Chest*. 1992 Apr;101(4):1144–6.
- [24] Caksen H, Oner AF, Arslan S, Köseoglu B, Harman M, Ataş B, et al. Splenic abscess, pleural effusion and severe anemia caused by *Salmonella typhi*. *Kobe J Med Sci*. 2000 Oct;46(5):201–4.
- [25] Mathur P, Renuka, Simpson L. Pleural effusion in complicated *Salmonella Paratyphi A* infection. 2003;40:252–4.
- [26] Huang DB, DuPont HL. Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jun;5(6):341–8.
- [27] Sudhaharan S, Padmaja K, Solanki R, Lakshmi V, Umabala P, Aparna B. Extra-intestinal salmonellosis in a tertiary care center in South India. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Jul 14;8(07):831–7.
- [28] Saeed NK. *Salmonella pneumonia* complicated with encysted empyema in an immunocompromised youth: Case report and literature Review. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Apr 28;10(04):437–44.

- [29] Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Oct;28(4):901–37.
- [30] Stoesser N, Eyre D, Basnyat B, Parry C. Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with third and fourth generation cephalosporins. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 May 3]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010452>.
- [31] Cyriac J, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):83–8.
- [32] Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Dec 23;70:965–70.



Copyright © 2018 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)