

Demam Tifoid dengan Komplikasi Sepsis : Pengertian, Epidemiologi, Patogenesis, dan Sebuah Laporan Kasus

Wahyudi Rahmat¹ Kartin Akune² M. Sabir^{3,4}

¹Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Tadulako University –Palu , INDONESIA 941182

²Departement of Child Health Science Undata General Hospital – Central Sulawesi, INDONESIA – 94118

³Departement of Research on Tropical Diseases and Traumatology, Faculty of Medicine Tadulako University

⁴Departement of Basic Medicine and Biomedic, Faculty of Medicine Tadulako University

Thyphoid Fever With Sepsis Complication : Definition, Epidemiology, Pathogenesis, and A Case Report

Abstract.

Thyphoid fever is an acute infectious disease in the small intestine (especially in the area of illeosecal) with symptoms of fever for 7 days or more, digestive tract disorder, impaired consciousness and with severe complications in the form of sepsis. Sepsis or septicemia is a life threatening disease that can occur when the entire body reacts to infection. Typhoid fever is caused by Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A, Salmonella paratyphi B, and Salmonella paratyphic C. Salmonella typhi enters the human body through mouth along with food and drink contaminated by feces or urine of patients with typhoid fever and those who are known as carriers) typhoid fever. In some developing countries that are still endemic areas of typhoid fever, cases that occur are generally caused by water pollution and poor sanitation. This journal reports a case, a girl aged 7 years 8 months entering the hospital with complaints of fever. Fever is felt since ± 6 days before entering hospital, fever persists, increases in the afternoon, and decreases in the morning. According to the patient's parents, the patient was unconscious for 2 hours, then the patient's consciousness gradually improved. Crowd (+) Seizures (-) On examination of vital signs found pulse (60x/ minute), frequency of breathing (35 x/ minute), body temperature (39.5 degrees Celsius), significant laboratory examination found leukocyte value (17,100 / ul), with S.Tyhpi O titers (1/320). Doctor concluded that she had typhoid fever with sepsis complication.

Keywords: *Thyphoid Fever, Digestive tract disorder , impaired consciousness, carrier, septicemia*

Abstrak

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut pada usus halus (terutama didaerah illeosecal) dengan gejala demam selama 7 hari atau lebih, gangguan saluran pencernaan, gangguan kesadaran serta dengan komplikasi berat berupa *Sepsis*. *Sepsis atau septikemia* adalah penyakit yang mengancam kehidupan yang dapat terjadi ketika seluruh tubuh bereaksi terhadap infeksi. Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, dan *Salmonella paratyphic C*. *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh manusia melalui mulut bersamaan dengan makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh tinja atau urin penderita demam tifoid dan mereka yang diketahui sebagai *carrier* (pembawa) demam tifoid. Pada beberapa negara berkembang yang masih menjadi daerah endemik demam tifoid, kasus yang terjadi umumnya disebabkan oleh pencemaran air minum dan sanitasi yang buruk Jurnal ini melaporkan sebuah kasus, yaitu seorang anak perempuan usia 7 tahun 8 bulan masuk ke RS dengan keluhan demam . Demam dirasakan sejak ± 6 hari sebelum masuk RS, demam terus-menerus, meningkat pada sore hari, dan menurun pada pagi hari. Menurut orang tua pasien, pasien sempat tidak sadarkan diri selama 2 jam, kemudian kesadaran pasien berangsur-angsur membaik. Sesak (+) Kejang (-) Pada pemeriksaan tanda-tanda vital ditemukan denyut nadi (120x/menit), frekuensi nafas (35 x/menit), suhu tubuh (39,5 derajat celcius), pemeriksaan laboratorium bermakna ditemukan nilai leukosit (17.100/ul), dengan titer S.Tyhpi O (1/320). Dokter kemudian menyimpulkan bahwa pasien mengalami demam tifoid dengan komplikasi sepsis.

Kata kunci: *Demam tifoid, gangguan saluran pencernaan , gangguan kesadaran, pembawa, septikemia*

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik akut yang mengenai sistem retikulo-endotelial, kelenjar limfe saluran cerna, dan kandung empedu. Disebabkan terutama oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S.typhi*) dan menular melalui jalur fekal-oral.^[1]

Dari data CDC tahun 2013, Demam tifoid di negara maju terjadi mencapai 5.700 kasus setiap tahunnya, sedangkan di negara-negara berkembang demam tifoid mempengaruhi sekitar 21,5 juta orang per tahun. Secara global diperkirakan setiap tahunnya terjadi sekitar 21 juta kasus dan 222.000 menyebabkan kematian.^[2] Demam tifoid menjadi penyebab utama terjadinya mortalitas dan morbiditas di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah.^[2]

Prevalensi demam tifoid di negara Indonesia sebesar 1,60%, tertinggi terjadi pada kelompok usia 5–14 tahun, karena pada usia tersebut anak masih kurang memperhatikan kebersihan dirinya serta adanya kebiasaan jajan sembarangan yang pada dasarnya dapat menyebabkan terjadinya penularan penyakit demam tifoid.^[2] Prevalensi menurut tempat tinggal paling banyak di pedesaan dibandingkan perkotaan, dengan pendidikan rendah dan dengan jumlah pengeluaran rumah tangga rendah.^[2]

Di abad ke 19 demam tifoid merupakan penyebab terbanyak angka kesakitan dan kematian utama di Amerika, namun sekarang kasusnya sudah sangat berkurang. Di negara maju kasus demam tifoid terjadi secara sporadik dan sering juga berupa kasus impor atau bila ditelusuri ternyata ada riwayat kontak dengan karier/pembawa kronik.^[3]

Demam tifoid tetap merupakan penyebab angka morbiditas dan mortalitas pada banyak negara-negara maju, dengan perkiraan terdapat 17,8 juta episode baru setiap tahun.^[4] Pada tahun 2015, pada negara Oceania telah tertinggal di belakang Asia dan Afrika sub-Sahara untuk menjadi wilayah dengan cakupan air minum dan sanitasi yang lebih baik. Di daerah Pasifik termasuk Fiji, Nauru, dan Papua Nugini melaporkan jumlah kasus demam tifoid yang cukup tinggi.^[4]

ETIOLOGI

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri

Salmonella typhi atau *Salmonella Paratyphi*

dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagella (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat hidup sampai beberapa minggu di alam

bebas seperti di dalam air, es, sampah dan debu.^[4]

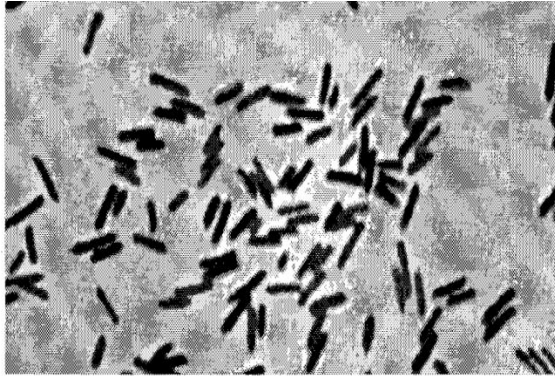
Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 60 derajat celcius) selama 15 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinisasi. Genus *Salmonella* terdiri dari dua species, yaitu *Salmonella enterica* dan *Salmonella bongori* (disebut juga subspecies V).^[4] *Salmonella enterica* dibagi ke dalam enam jenis subspecies yang dibedakan berdasarkan komposisi karbohidrat, flagell, dan/serta struktur lipopolisakarida. Subspecies dari *Salmonella enterica* antara lain subsp. *Enterica*, subsp. *Salamae*, subsp. *Arizonae*, subsp. *Diarizonae*, subsp. *Houtenae*, subsp. *Indica*.^[4]

PATOMEKANISME

Penularan demam tifoid dapat terjadi melalui berbagai cara, yaitu dikenal dengan 5 F yaitu (food, finger, fomitus, fly, feses) Feses dan muntahan dari penderita demam tifoid dapat menularkan bakteri *Salmonella typhi* kepada orang lain.^[5] Kuman tersebut ditularkan melalui makanan atau minuman yang telah terkontaminasi dan melalui perantara lalat, di mana lalat tersebut akan hinggap di makanan yang akan dikonsumsi oleh orang sehat.^[5] Apabila orang tersebut kurang memperhatikan kebersihan dirinya seperti mencuci tangan dan makanan yang tercemar oleh bakteri *Salmonella typhi* masuk ke tubuh orang yang sehat melalui mulut selanjutnya orang sehat tersebut akan menjadi sakit.^[5]

Salmonella typhi dan *Salmonella paratyphi* masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan yang telah terkontaminasi kuman. Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan berkembang biak. Bila respon imun kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel terutama sel M dan selanjutnya ke lamina propia.^[6] Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. Kuman dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke plaque peyeri ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika.^[6]

Selanjutnya melalui duktus torasikus, kuman yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakterimia pertama yang asimtomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limpa.^[6]



Gambar 1.
Bakteri *Salmonella typhi* pada pewarnaan Gram

Gambar 1. Bakteri *Salmonella typhi* pada pewarnaan Gram^[7]

MANIFESTASI KLINIS

Demam tifoid disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella enterica*, terutama serotype *Salmonella Typhi*. Manifestasi klinis demam tifoid pada anak tidak khas dan sangat bervariasi, tetapi biasanya didapatkan trias tifoid, yaitu demam lebih dari 5 hari, gangguan pada saluran cerna dan dapat disertai atau tanpa adanya gangguan kesadaran, serta bradikardia relatif.^[8] Umumnya perjalanan penyakit ini berlangsung dalam jangka waktu pendek dan jarang menetap lebih dari 2 minggu.^[9]

Manifestasi klinis dari demam tifoid bervariasi dari gejala ringan seperti demam, malaise, batuk kering serta rasa tidak nyaman ringan di perut. Faktor tersebut antara lain durasi penyakit sebelum dimulainya terapi yang tepat, pemilihan antimikroba, usia, paparan atau riwayat vaksinasi, virulensi strain bakteri, jumlah inokulum tertelan, faktor host (misalnya jenis *HLA*, *AIDS* atau immunosupresi lainnya) dan apakah individu mengonsumsi obat lain seperti *H2 blocker* atau *antasida* untuk mengurangi asam lambung.^[9]

Gen Human Leukocyte Antigen (*HLA*) merupakan gen yang menyandi glikoprotein yang berperan pada pembentukan sistem imun manusia. Gen ini terletak pada kromosom 6p21.^[10] Secara garis besar, gen *HLA* dikelompokkan ke dalam *HLA* kelas I dan *HLA* kelas II. *HLA* kelas I terdiri dari locus *HLA-A*, *-B* dan *-C*, sedangkan *HLA* kelas II

terdiri dari *HLA-DR*, *-DQ* dan *-DP*.^[10] Antagonis reseptor *H2* berperan dalam mengurangi sekresi asam lambung dengan menghambat pengikatan histamin secara selektif pada reseptor *H2* dan menurunkan kadar cyclic-AMP dalam darah.^[11]

Sepsis dan syok sepsis merupakan suatu sindroma kompleks dan multifaktorial, yang insidensi, morbiditas, dan mortalitasnya masih tinggi di dunia.^[12] Faktor-faktor yang mempengaruhi dan memperberat perjalanan penyakit sepsis diantaranya usia, jenis kelamin, fokus infeksi, skor *APACHE II*, skor *qSOFA*, jumlah leukosit, kadar hemoglobin, kadar hematokrit, jumlah trombosit, kadar glukosa, kadar albumin, kadar kreatinin serum, sistolik, denyut jantung, laju pernafasan, *PaO2/FiO2*, dan komorbid.^[12]



Gambar 2. Lidah pada pasien demam tifoid

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Sampai saat ini, baku emas diagnosis demam tifoid adalah pemeriksaan biakan empedu walaupun hanya 40%-60% kasus biakan positif, terutama pada awal perjalanan penyakit.^[13] Biakan spesimen tinja dan urin menjadi positif setelah akhir minggu pertama infeksi, namun sensitivitasnya lebih rendah. Di negara yang berkembang, ketersediaan dan penggunaan/pemakaian antibiotik secara luas, menyebabkan sensitivitas untuk biakan darah menjadi rendah. Biakan sumsum tulang lebih sensitif, namun sulit dilakukan dalam praktek, invasif, dan kurang digunakan untuk kesehatan masyarakat.^[13]

Pemeriksaan hematologi untuk demam tifoid tidak spesifik. Hitung leukosit yang rendah sering berhubungan dengan demam dan toksisitas penyakit, namun kisaran jumlah leukosit bisa lebar. Pada anak yang usianya lebih muda leukositosis bisa mencapai 20.000-25.000/mm³.^[13] Trombositopenia dapat menjadi marker/penanda penyakit berat dan disertai dengan koagulasi intravaskular diseminata.

Pemeriksaan fungsi hati dapat juga berubah, namun gangguan hati yang bermakna jarang ditemukan.^[13]

PENATALAKSANAAN

Tatalaksana demam tifoid pada anak dibagi/dikelompokkan atas dua bagian besar, yaitu tatalaksana umum dan bersifat suportif dan tatalaksana khusus berupa pemberian antibiotik dengan tujuan sebagai pengobatan kausa. Tatalaksana demam tifoid juga bukan hanya tatalaksana yang ditujukan kepada penderita penyakit tersebut, namun juga ditujukan kepada penderita karier *Salmonella typhi*. Pencegahan pada anak dapat dilakukan dengan pemberian imunisasi tifoid dan profilaksis bagi *traveller* dari daerah non endemik ke daerah yang endemik demam tifoid^[13]. Untuk perawatan pasien demam tifoid dapat dilakukan di rumah (rawat jalan), dan di rumah sakit. Perawatan di rumah dapat dilakukan apabila keadaan umum dan kesadaran pasien lumayan baik, serta gejala dan tanda klinis tidak menunjukkan infeksi tifoid berlanjut.^[14] Perawatan di rumah sakit dilakukan pada keadaan tertentu yaitu dapat dilakukan di bangsal umum maupun ICU, tergantung pada keadaan klinis pasien^[14]

Pada pasien anak dengan demam tifoid dengan komplikasi sepsis dapat ditatalaksana dengan cara mencari dan memberantas kuman penyebab infeksi dengan memberi antibiotik adekuat menghilangkan fokal infeksi dan melakukan tindakan bedah, yaitu pada kasus perforasi usus pada demam tifoid. Perforasi usus pada demam tifoid terjadi bila proses patologik jaringan limfoid usus menembus lapisan muskularis, dan lapisan mukosa.^[15]

Memulihkan hemodinamik/aliran darah dengan resusitasi cairan 10-20 ml/kgBB kristaloid maupun koloid. Perbaikan tekanan perfusi dan fungsi jantung dapat dilakukan dengan pemberian vasoaktif dan inotropik. Penggunaan obat-obatan vasopressor yang direkomendasikan adalah norepinefrin untuk mencapai target MAP \geq 65 mmHg. Penggunaan cairan yang direkomendasikan adalah cairan kristaloid dengan dosis 30 ml/kgBB dan diberikan dengan melakukan fluid challenge selama didapatkan peningkatan status hemodinamik berdasarkan variabel dinamis (perubahan tekanan nadi, variasi volum sekuncup) atau statik (tekanan nadi, laju nadi).^[16]

MAP (*Mean Arterial Pressure*)/tekanan arteri rerata adalah tekanan rata-rata yang mendorong darah maju menuju jaringan sepanjang siklus jantung. Tekanan arteri rerata bukan nilai tengah

antara tekanan sistolik dan diastolik. Penyebabnya adalah bahwa dalam setiap siklus jantung tekanan arteri lebih dekat dengan tekanan diastolik dibandingkan tekanan istolik untuk periode yang lebih lama.^[17] MAP penting untuk melihat gambaran penting dalam tekanan darah, yaitu menilai tekanan dan resistensi arteriol dimana arteriol merupakan pembuluh resistensi utama di serabut vaskular karena jari-jarinya yang cukup kecil untuk menghasilkan resistensi yang lumayan besar dalam aliran darah, dan tekanan arteri rerata berperan dalam mendorong darah maju menuju jaringan di sepanjang siklus jantung.^[17]

DISKUSI KASUS

Seorang anak perempuan usia 7 tahun 8 bulan masuk ke RS dengan keluhan demam. Demam dirasakan sejak \pm 6 hari sebelum masuk RS, demam terus-menerus, meningkat pada sore hari, dan menurun pada pagi hari. Menurut orang tua pasien, pasien sempat tidak sadarkan diri selama 2 jam, kemudian kesadaran pasien berangsur-angsur membaik. Sesak (+) Kejang (-). Orang tua pasien juga menjelaskan kalau anaknya menderita sakit kepala, pusing berputar, lemah, mual, dan muntah sebanyak 10 kali. Sulit buang air besar sejak \pm 4 hari sebelum masuk RS. Orang tua pasien menyangkal adanya keluhan batuk, flu, sesak, nyeri menelan, mimisan, perdarahan gusi, maupun kejang yang anaknya alami. Riwayat Asma (-)

Pada pemeriksaan fisik didapatkan, kesadaran compos mentis, tekanan darah 100/60 mmHg, denyut nadi 60x/menit kuat angkat, 35x/menit, suhu axilla 39,5°C, mulut berbau tidak sedap, bibir kering, rambut kering, lidah putih di bagian tengah, dan sampingnya berwarna kemerahan dengan tepi lidah tampak kemerahan. Adanya manifestasi/gejala klinis tersebut diakibatkan akibat adanya peran endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Diduga endotoksin dari *Salmonella typhi* menstimulasi makrofag di dalam hati, limpa, folikel limfoma usus halus dan kelenjar limfe mesenterica untuk memproduksi sitokin dan zat-zat lain. Produk dari makrofag inilah yang dapat menimbulkan nekrosis sel, sistem vaskular yang tidak stabil, demam, depresi sumsum tulang, kelainan pada darah dan juga dapat menstimulasi terhadap sistem imunologik^[18]. Gejala gastrointestinal pada kasus demam tifoid sangat bervariasi. Pasien dapat mengeluh diare, obstipasi, lidah tampak kotor dengan putih di tengah sedangkan tepi, dan ujungnya kemerahan akibat peran endotoksin terhadap sistem gastrointestinal pasien.^[18] Pada pemeriksaan thorax: dalam batas normal, abdomen: nyeri tekan

epigastrium (+), meteorismus (+). Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi rutin menunjukkan leukosit $17,1 \times 10^3/uL$, trombosit $281 \times 10^3/uL$, dan hematocrit 37 %. Hasil serologi – tes Widal *S. typhi O* 1/320. Pasien kemudian didiagnosis dengan demam tifoid dengan komplikasi sepsis. Adapun terapi pendukung yang diberikan seperti, tirah baring, diet yang cukup dan bergizi serta terjaga higienitasnya serta menjaga higienitas personal. Terapi medikamentosa yang diberikan adalah :IVFD Ringer Lactat 20 gtt/m atau IVFD Dextrose 5% 20 gtt/m : NaCl 0,9 % (1:1) 20 gtt/menit, chloramphenicol 4×250 mg, paracetamol 4×250 mg, dan ranitidine $2 \times 1/2$ tab (75mg). Pasien kemudian dirawat selama 4 hari di RSUD Undata Palu mulai dari tanggal 15-18 Desember 2016. Keadaan pasien berangsur-angsur membaik.

Masa inubasi adalah waktu dari mulai masuknya bibit penyakit sampai timbulnya gejala.^[19] Menurut J. Chin masa inkubasi tergantung pada besarnya jumlah bakteri yang menginfeksi; masa inkubasi berlangsung dari 3 hari sampai dengan 1 bulan dengan rata-rata antara 8-14 hari.^[20] Selama basil ditemukan dalam tinja selama itu dapat terjadi penularan, biasanya terjadi penularan pada minggu pertama sakit dan selama periode konvalesens.^[20] Setiap orang rentan terhadap infeksi, kerentanan ini meningkat pada orang yang menderita akhlorhidria atau pada orang yang menderita infeksi HIV. Imunitas spesifik relatif dapat timbul setelah seseorang mengalami infeksi baik yang menunjukkan gejala klinis maupun pada mereka yang tanpa gejala.^[20]

Obat-obat lini pertama dalam pengobatan penyakit demam tifoid adalah obat golongan kloramfenikol, tiamfenikol atau obat golongan (ampisilin/amoksisilin). Kloramfenikol masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan demam tifoid karena efektif, murah, mudah.^[21] Umumnya perbaikan klinis sudah tampak dalam waktu 72 jam dan suhu akan kembali normal dalam waktu 3-6 hari, dengan lama pengobatan antara 7-14 hari.^[20] Namun demikian, dalam lima tahun terakhir telah dilaporkan kasus demam tifoid berat pada anak bahkan fatal yang disebabkan oleh adanya resistensi obat ganda terhadap *Salmonella typhi* (multiple drugs resistance (MDR)). Disamping itu pemakaian obat kloramfenikol dapat juga menimbulkan efek samping berupa adanya penekanan sumsum tulang dan yang paling ditakuti adalah terjadinya anemia aplastik.^[21] Sefalosporin yang merupakan antibiotik generasi III misalnya (seftriakson, sefotaksim, sefiksim), antibiotik golongan fluorokuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, perfloksasin) dan azitromisin saat ini sering digunakan untuk

mengobati demam tifoid.^[21]

DAFTAR PUSTAKA

Sidabutar S, Satari HI. Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak: Kloramfenikol atau Seftriakson?. Sari Pediatri. 2010; 11 (6): 434-439.

Farissa, Ulfa. Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Pagijantan. Higela Journal Of Public Health Research And Development. Vol 2. 2018 : 227-237

Parry CM, Hien TT, Dougan G, White Nj, Farrar JJ. Typhoid Fever. N Engl J

Med. 2002;347: 1770-1782.

Namrata Prasad, Aaron P. Jenkins, Lanieta et all. Epidemiology and risk factors for typhoid fever in Central Division, Fiji, 2014-2017: A Case-Control Study. PLOS Neglected Tropical Diseases Journal. 2018:1-14

Supari, S F. Keputusan Menteri Kesehatan Tentang Pengendalian Demam Tifoid. Artikel Kesehatan. 1-41

Nuruzzaman Hilda, Fariani Syahrul. Analisis Resiko Kejadian Demam Tifoid Berdasarkan Kebersihan Diri dan Kebiasaan Jajan di Rumah Jurnal Berkala Epidemiologi. Vol 4. No. 1 Januari 2016 : 74-86

Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata K M, Setiati S. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 5. Jilid III. Jakarta: Interna Publishing; 2010.

Yatnita Parama Cita. Bakteri *Salmonella Thypi* dan Demam Tifoid. Jurnal Kesehatan Masyarakat. Vol 6. 2011

Carolina Innwa N.A, et all. Perbaikan Gambaran Klinis Demam Terhadap Terapi Antibiotik Pada Anak Dengan Demam Tifoid. Jurnal Media Medika Muda.2013

Terhadap Penyakit Demam Tifoid pada Balita Indonesia. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan. 2009; 12 (4).

Rika Yuliwulandari, Jekti Teguh Rohani, Isna Indrawati Pengelompokan Genotip, Serologi dan supertipe Gene HLA suku Jawa Indonesia. *JURNAL KEDOKTERAN YARSI 18 (2) : 086-093 (2010)*

11. Noval Yaziz. Peran Antagonis Reseptor H-2 Dalam Pengobatan Ulkus Peptikum. Sari Pediatri, Vol. 3, No. 4, Maret 2002: 222 - 226
12. Vivianni Astrid, Nur Farhasanah. Faktor-Faktor Prediktor Mortalitas Sepsis dan Syok Sepsis di ICU RSUD Dr. Kariadi. Jurnal JKD. Vol 5. No.4. 2016: 504-517
13. Hadinegoro SR, Kadim M, Dev aera Y, Idris NS, Ambarsari CG. Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM; 2012.
14. Vani Rahmasari, Keri Lestari. Mana-jemen Terapi Demam Tifoid: Kajian Terapi Farmakologis dan Terapi Non Farmaologi. Jurnal Farmaka Suplemen Volume 16 Nomor 1.2018
15. Garina Lisa A, Tifoid Berat Pada Anak. Artikel Universitas Islam Bandung 2011
16. Irvan, Febyan, dan Suparto. Sepsis dan Tata Laksana Berdasar Guidline Terbaru. Jurnal Anastesiologi Indonesia: 2016
17. Sherwood Lauralee. Fisiologi Manusia dari Sel Ke Sistem. Edisi 6. Penerbit buku EGC: 2014
18. Soedarmo Sumarno. Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis Edisi Kedua Ikatan Dokter Anak Indoneia : 2010
19. Lubis R. Faktor Resiko Kejadian Penyakit Demam Tifoid Penderita yang Dirawat di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Tesis; 2008.
20. Chin J. Manual Pemberantasan Penyakit Menular Edisi 17. Bakti Husada : 2000
21. Rampengan, Novie Homenta. Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa Kom-plikasi pada Anak. Jurnal Sari Pediatri. Vol.14. No.5, Februari 2013