

Analisis Potensi Antibiotika Berdasarkan Konsentrasi Hambat Minimal Dan Konsentrasi Bakterisidal Minimal Kloramfenikol Dan Amoksisilin Terhadap *Salmonella typhi*

Analysis of Antibiotic Potential Based on Minimum Inhibitory Concentration and Minimum Bactericidal Concentration of Chloramphenicol and Amoxicillin Against Salmonella typhi

Deny Rudiansyah^{1*)}, Asep Dermawan², Yuliansyah Sundara Mulia²

^{1*)}Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran
Universitas Padjadjaran, Jl. Prof. Eyckman No. 38 Bandung

²Jurusan Teknologi Laboratorium Medik (TLM)
Politeknik Kesehatan Bandung, Jl. Pajajaran No. 56 Bandung 40171
denysyah23@gmail.com¹

ABSTRACT

Infectious sicknesses are as yet one of the medical issues on the planet, including Indonesia. Different sorts of anti-toxins have been utilized to treat irresistible sicknesses. One illustration of an irresistible sickness brought about by microorganisms is typhoid fever or enteric fever brought about by Salmonella typhi (S.typhi.). Since 1948, chloramphenicol has been the medication of decision for S.typhi contamination. Objective: To think about and decide the anti-microbial power of chloramphenicol and amoxicillin against S.typhi. Exploration is expected to discover other anti-infection treatment alternatives that are more touchy. One of them is by directing this examination with the KHM and KBM tests. Methods: To see the potential for anti-microbials, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was tried utilizing the cylinder weakening strategy and the Minimum Kill Concentration (KBM) utilizing the Kirby Bauer technique. This examination is a kind of in vitro lab test research. Information examination utilizing SPSS application with Mann Whitney U Test. Results: The examination showed that chloramphenicol had anti-infection power with a MIC worth of 12.50 g/ml, while amoxicillin had anti-infection potential with a MIC worth of 6.25 g/ml. The MBC an incentive for chloramphenicol and amoxicillin has a similar worth of 25 g/ml. Conclusion: There is no distinction in MIC and MBC esteems between the anti-toxins chloramphenicol and amoxicillin against S.typhi. Amoxicillin can be utilized as an elective medication for the treatment of typhoid fever disease.

Key words: *Antibiotic Potential; MIC; MBC; Salmonella typhi*

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit infeksi masih merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia, termasuk Indonesia. Untuk penanggulangan penyakit infeksi telah banyak digunakan berbagai jenis antibiotika. Salah satu contoh penyakit infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme adalah demam tifoid atau demam enterik yang disebabkan *Salmonella typhi* (*S.typhi.*). Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* (obat terpilih) untuk infeksi *S.typhi*. Tujuan: Untuk membandingkan dan mengetahui potensi antibiotika dari kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi*. Diperlukan penelitian untuk menemukan terapi antibiotika pilihan lain yang lebih sensitif.

Salah satunya dengan melakukan penelitian ini dengan uji KHM dan KBM. Metode: Untuk melihat potensi antibiotika dilakukan pengujian Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dengan metode pengenceran tabung (*tube dilution method*) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) menggunakan metode *Kirby Bauer*. Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimen laboratorium secara *in vitro*. Analisis data menggunakan aplikasi SPSS dengan *Mann Whitney U Test*. Hasil: Penelitian menunjukkan bahwa kloramfenikol memiliki potensi antibiotika dengan nilai KHM sebesar 12,50 µg/ml, sedangkan amoksisilin memiliki potensi antibiotika dengan nilai KHM sebesar 6,25 µg/ml. Untuk nilai KBM kloramfenikol dan amoksisilin memiliki nilai yang sama sebesar 25 µg/ml. Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan nilai KHM dan KBM antara antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi*. Amoksisilin dapat digunakan sebagai salah satu obat alternatif untuk terapi infeksi demam tifoid.

Kata kunci : Potensi Antibiotika; KHM; KBM; *Salmonella typhi*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih merupakan masalah kesehatan utama, meskipun akhir-akhir ini ada kecenderungan peningkatan pada penyakit degeneratif dan metabolik. Untuk penanggulangan penyakit infeksi, pada saat ini telah banyak digunakan berbagai jenis antibiotik, baik dari golongan penisilin, makrolid, sefalosporin, kuinolon, dan lain-lain. Hal ini merupakan suatu keuntungan bahwa kebanyakan antibiotik relatif nontoksik. Namun, semuanya memiliki efek samping yang mungkin menyulitkan atau bahkan mengancam jiwa¹.

Antibiotika adalah suatu substansi kimia yang diperoleh dari, atau dibentuk oleh berbagai spesies mikroorganisme, yang dalam konsentrasi rendah mampu menghambat pertumbuhan organisme lainnya².

Pada umumnya dalam pemilihan obat, dokter menuliskan resep dengan menggunakan obat-obat yang bermerek dagang, terutama obat anti infeksi seperti antibiotik. Obat merek dagang (*trademark*) adalah obat yang dibuat dengan mendapatkan lisensi dari pabrik lain yang obatnya telah dipatenkan⁵. Mutu obat harus memiliki syarat berkhasiat, aman dan dapat diterima oleh masyarakat terutama

dalam hal keterjangkauan harga. Khasiat antibiotik tidak ditentukan oleh harga obat, melainkan dipengaruhi oleh zat aktif yang terdapat dalam sediaan.

S.typhi sebagai penyebab demam tifoid, masih merupakan masalah kesehatan masyarakat dan penyebab utama morbiditas di Negara tropis, yang mana tercatat 20 juta kasus dan 600.000 kematian pertahunnya akibat penyakit tersebut di seluruh dunia⁶.

Di Indonesia kasus demam tifoid telah tercantum dalam Kepmenkes RI Nomor 364/Menkes/SK/V/2006 tentang pedoman pengendalian demam tifoid, kelompok penyakit menular ini merupakan penyakit yang mudah menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah⁸.

S.typhi merupakan bakteri berbentuk batang, tidak berspora, pada pewarnaan Gram bersifat Gram negatif, ukuran 1-3,5 µm x 0,5-0,8 µm. Bakteri tumbuh pada suasana aerob dan fakultatif anaerob, pada suhu 15-41°C (suhu pertumbuhan optimum 37,5°C) dan pH pertumbuhan 6-8⁶.

Infeksi dapat disebabkan oleh masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh sehingga terjadi gangguan fisiologis normal tubuh. Salah satu contoh infeksi yang disebabkan oleh

mikroorganismenya adalah bakteri *Salmonella typhi*, yaitu penyebab tifus (demam tifoid). Tifoid memiliki beberapa gejala, seperti demam tinggi dan kepala sangat nyeri, dimana pertama kali terjadi dengan cara menginfeksi usus, kemudian melakukan perbanyakannya. Selanjutnya tersebar melalui sirkulasi darah dan akan kembali lagi di dalam usus melalui saluran empedu, sehingga infeksi tetap dipertahankan².

Sebagai pengobatannya digunakan antibiotik kloramfenikol karena merupakan *drug of choice* (obat terpilih) (UU No.6, 1962) yang sampai sekarang masih digunakan sebagai obat anti infeksi. Kloramfenikol dan amoksisilin bekerja dengan menghambat aktivitas enzim peptidil transferase pada bakteri sehingga sintesis protein akan terhenti⁴.

Dalam penelitian ini peneliti bermaksud untuk membandingkan KHM dan KBM antibiotika kloramfenikol dengan amoksisilin terhadap *S. typhi*.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *posttest only control design*, yaitu terdapat dua kelompok yang masing-masing dipilih secara random (R). Kelompok pertama diberi perlakuan (X) dan kelompok yang lain tidak. Kelompok yang diberi perlakuan disebut kelompok eksperimen yaitu KHM antibiotik kloramfenikol dan KHM antibiotik amoksisilin dan kelompok yang tidak diberikan perlakuan disebut kelompok kontrol yaitu kontrol bakteri uji dan kontrol antibiotik.

Sampel yang digunakan dalam penelitian adalah antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin yang diperoleh dari Apotek terdekat. Sampel dibagi menjadi 8 kelompok perlakuan dengan konsentrasi 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 6,25 µg/ml, 3,12 µg/ml, 1,56 µg/ml, 0,78 µg/ml dan 0,39 µg/ml dibandingkan dengan 3 kelompok kontrol yaitu kontrol positif, kontrol negatif dan kontrol sampel. Biakan *S. typhi* diperoleh dari suatu Laboratorium Mikrobiologi Klinik sebuah Rumah Sakit.

Pembuatan inokulum

Membuat inokulum dari biakan murni *S. typhi* pada agar miring dengan cara mengambil koloni dengan ose kolong, masukan ke dalam tabung yang berisi 3 ml NaCl fisiologis steril. Kemudian mensterilkan kekeruhannya dengan standar *McFarland* 0,5.

Pembuatan larutan stok antibiotika

Membuat stok antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin konsentrasi 100µg/ml. Timbang dengan seksama 5 mg antibiotika kloramfenikol larutkan ke dalam labu ukur 50,0 ml dengan pelarut yang cocok sehingga di peroleh konsentrasi 100µg/ml. Kocok sampai homogen lalu menyaringnya dengan kertas saring steril gunakan tabung reaksi untuk menampung cairan antibiotika yang akan disaring. Larutan stok siap di gunakan.

Buat seri pengenceran kelipatan dua sehingga di peroleh kadar sebagai berikut 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 6,25 µg/ml, 3,12 µg/ml, 1,56 µg/ml, 0,78 µg/ml dan 0,39 µg/ml. Lakukan untuk amoksisilin seperti pembuatan stok antibiotika kloramfenikol.

Uji KHM dan KBM

Menyiapkan 8 (delapan) tabung reaksi steril (dilakukan secara duplo) yang berisi 0,5 ml *Mueller hinton broth* (MHB), dan beri label nomor 1 sampai nomor 8. Siapkan juga 2 tabung steril lain, satu digunakan untuk kontrol bakteri uji (kontrol positif) tabung nomor 9 dan satu tabung untuk kontrol media (kontrol negatif) tabung nomor 10. Pada deretan tabung nomor 1 sampai dengan nomor 8, berturut-turut masukan larutan antibiotika hasil pengenceran bertingkat yaitu 50µg/ml, 25µg/ml, 12,5µg/ml, 6,25µg/ml, 3,12µg/ml, 1,56µg/ml, 0,78µg/ml dan 0,39µg/ml. Tambahkan pada setiap tabung, sebanyak 0,1 ml inokulum (standar 0,5 *McFarland*). Tambahkan 0,4 ml larutan TSB pada setiap tabung sehingga volume setiap tabung menjadi 1 ml.

Pipet 1 ml MHB ke dalam tabung kontrol media dan 0,9 ml MHB ke dalam tabung kontrol bakteri uji ditambah 0,1 ml inokulum. Ulangi percobaan secara duplo. Setelah itu semua tabung reaksi di inkubasi di inkubator pada suhu 37°C selama 18-24 jam. Kemudian di lakukan pengamatan pada setiap tabung (tabung ke-1 sampai ke-8) dan dibandingkan dengan tabung kontrol bakteri uji dan kontrol media (tabung nomor 9 dan 10). Tabung yang tampak keruh menandakan adanya pertumbuhan bakteri uji, sedangkan tabung yang tampak jernih menunjukkan tidak adanya pertumbuhan. Konsentrasi terkecil pada tabung yang tidak memperlihatkan adanya pertumbuhan bakteri dinyatakan sebagai KHM. Ambil 1 ose dari setiap tabung uji KHM yang jernih kemudian lakukan isolasi pada *Mueller Hinton Agar* (MHA), kemudian di inkubasi pada suhu 37° C selama 18–24 jam. Konsentrasi terkecil yang tidak memperlihatkan pertumbuhan bakteri pada MHA dinyatakan sebagai KBM.

Setelah semua data hasil KHM dan KBM antibiotik kloramfenikol dan amoksisilin terkumpul maka data tersebut dianalisis menggunakan aplikasi SPSS dengan uji *Mann Whitney U Test*. Peneliti menggunakan uji ini karena merupakan pengujian untuk mengetahui apakah ada perbedaan nyata antara rata-rata dua populasi yang distribusinya sama, melalui dua sampel yang independent yang diambil dari kedua populasi.

HASIL

KHM dan KBM

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui KHM dan KBM dari kloramfenikol dan amoksisilin terhadap pertumbuhan *S.typhi*. Hasil penelitian didapat dengan mengamati adanya kekeruhan pada media MHB yang ada pada setiap konsentrasi antibiotika. Untuk hasil KHM kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi* dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Hasil uji KHM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi*

Konsentrasi (µg/ml)	kloramfenikol			amoksisilin		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
50	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
12,50	-	-	-	-	-	-
6,25	+	+	+	-	-	-
3,12	+	+	+	+	+	+
1,56	+	+	+	+	+	+
0,78	+	+	+	+	+	+
0,39	+	+	+	+	+	+
0,19	+	+	+	+	+	+
0,09	+	+	+	+	+	+
K.pos	+	+	+	+	+	+
K.neg	-	-	-	-	-	-
K. sampel	-	-	-	-	-	-

Keterangan: R1, R2, R3 = Replikasi ke 1, 2 dan 3, + = Keruh, - = Jernih, K.pos = Kontrol positif, K.neg = Kontrol negatif, K.sampel = Kontrol Sampel

Tabel 2. Hasil uji KBM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi*

Konsentrasi (µg/ml)	kloramfenikol			amoksisilin		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
50	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
12,50	+	+	+	+	+	+
6,25	+	+	+	+	+	+
3,12	+	+	+	+	+	+
1,56	+	+	+	+	+	+
0,78	+	+	+	+	+	+
0,39	+	+	+	+	+	+
0,19	+	+	+	+	+	+
0,09	+	+	+	+	+	+
K. pos	+	+	+	+	+	+
K.neg	-	-	-	-	-	-
K. sampel	-	-	-	-	-	-

Keterangan: R1, R2, R3 = Replikasi ke 1, 2 dan 3, + = Terdapat pertumbuhan, - = Tidak terdapat pertumbuhan *S.typhi*, K.pos = Kontrol positif, K.neg = Kontrol negatif, K. Sampel = Kontrol Sampel

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan pada tabel 1 diatas dari ketiga pengulangan menunjukkan hasil yang konstan setiap antibiotika. KHM diamati dengan cara tidak adanya kekeruhan pada MHB setelah dibandingkan dengan kontrol

negatif, kontrol positif dan kontrol sampel. Sehingga diperoleh KHM untuk kloramfenikol pada konsentrasi 12,50 µg/ml, sedangkan KHM untuk amoksisilin berada pada konsentrasi 6,25 µg/ml.

Cara pengamatan untuk hasil KBM yaitu dengan mengamati adanya pertumbuhan koloni bakteri pada media MHA. Untuk hasil KBM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi* dapat dilihat pada tabel 2 diatas.

Berdasarkan tabel 2 diatas diperoleh hasil KBM dari kedua antibiotika pada media MHA memberikan hasil yang sama dan tidak adanya perbedaan, hal ini ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan *S.typhi* pada media MHA setelah dibandingkan dengan kontrol negatif, kontrol positif dan kontrol sampel maka diperoleh KBM kloramfenikol dan amoksisilin pada konsentrasi 25 µg/ml.

Peneliti memakai media *Mueller Hinton Broth* untuk uji KHM dan media *Mueller Hinton Agar* untuk uji KBM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi* adalah karena menurut *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* tahun 2020, kedua media tersebut merupakan media standar yang biasa digunakan untuk KHM dan KBM antibiotika. Adapun dasar Peneliti menggunakan antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin karena kedua antibiotik ini merupakan antibiotika standar yang sampai saat ini digunakan untuk pengobatan demam tifoid, akan tetapi yang sering digunakan oleh klinisi atau tenaga medis lain adalah kloramfenikol⁶.

Beberapa bahan antimikrobal tidak membunuh tetapi hanya menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Bahan antimikrobal bersifat menghambat bila digunakan dalam konsentrasi kecil, namun bila digunakan dalam konsentrasi tinggi dapat mematikan mikroorganisme⁷. Berdasarkan hal

tersebut, maka perlu diketahui KHM dan KBM bahan antimikrobal terhadap mikroorganisme. Dalam penelitian ini, dapat diketahui bahwa antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin dapat menghambat atau bersifat bakteriostatik dan membunuh atau bersifat bakterisidal terhadap *S.typhi*⁸.

Batas kepercayaan pengukuran penelitian ini menggunakan batas 99% dengan tingkat kesalahan menggunakan batas 1%. Berdasarkan pada hasil uji KHM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S. typhi* dengan uji statistik menggunakan *Mann Whitney U Test* diperoleh nilai signifikan (*Asymp.sig. (2-tailed)*) 0,0648>0,05 maka, hipotesis peneliti (H_0) diterima atau terbukti kebenarannya. Begitu pula pada uji statistik KBM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S. typhi* didapatkan nilai signifikan (*Asymp. sig. (2-tailed)*) 1,000>0,05 maka, hipotesis peneliti diterima.

Walaupun data hasil penelitian pada KHM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin menunjukkan perbedaan, namun secara uji statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan, karena nilai *sig (Asymp.sig. (2-tailed))* 0,648 > α ($\alpha=0,05$) maka H_0 diterima. Untuk KBM antibiotika kloramfenikol dan amoksisilin terhadap *S.typhi* dapat diketahui nilai signifikan *sig (Asymp.sig. (2-tailed))* 1,000 > α ($\alpha=0,05$) maka H_0 diterima. Ini berarti tidak ada perbedaan potensi antibiotika berdasarkan KBM kloramfenikol dan amoksisilin secara statistika.

Oleh karena itu, selain kloramfenikol yang selama ini sering dipakai untuk terapi infeksi demam tifoid, maka peneliti memberikan alternatif antibiotika amoksisilin supaya dapat digunakan sebagai salah satu obat alternatif untuk terapi infeksi demam tifoid. Selain harganya yang relatif murah, untuk pemberian oral amoksisilin merupakan

obat pilihan karena dapat diabsorpsi lebih baik didalam usus dan tidak terlalu toksik dibandingkan dengan kloramfenikol¹¹. Berdasarkan literatur dari hasil KHM kita bisa menentukan batas keamanan penggunaan suatu antibiotika untuk pengobatan yaitu sebesar sepuluh kali dosis KHM⁸.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna potensi antibiotika berdasarkan KHM dan KBM antara kloramfenikol dengan amoksisilin terhadap *S.typhi*, sehingga antibiotika amoksisilin dapat digunakan oleh klinisi sebagai salah satu obat alternatif untuk terapi yang disebabkan oleh *S.typhi*. Perlu dilakukan kajian lebih lanjut dengan melakukan uji banding terhadap isolat bakteri standar seperti ATCC (*American Type Culture Collection*).

DAFTAR RUJUKAN

1. Depkes RI. Perdalim. (2009). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Rumah Sakit dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan lainnya*. Cetakan kedua. Jakarta: Depkes RI.
2. Staf Pengajar Fakultas Kedokteran UI. (2010). *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran Edisi Revisi*. Jakarta: Binarupa Aksara.
3. UU No. 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit Menular
4. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 364/Menkes/SK/V/2006. (2006). *Tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
5. Katzung, Bertram, G. (2014). *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*. Jakarta: EGC.
6. Bhutta ZA. (1999). MDR Typhoid. a potential algorithmic approach to diagnosis and management. Third Asia Pacific Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis. Cermin Dunia Kedokteran. No.124.
7. Miranti Mira, Prasetyorini, Suwary Chrys. (2013). Perbandingan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 30% dan 96% Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffal*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Ekologia*:13(1);9-18.
8. W Lay, Bibiana. (1994). *Analisis Mikroba di Laboratorium*. Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada.
9. Neal, Michael, J. (2006). *Farmakologi Medis Edisi Kelima*. Jakarta: Erlangga.
10. Adelberg, Jawetz, Melnick. (2017). *Mikrobiologi Kedokteran Edisi 27*. Jakarta: EGC.
11. Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Depkes RI.
12. Undang - Undang nomor 6 tahun 1962 tentang wabah.
13. Aanief, Moh. (1986). *Penggolongan Obat Berdasarkan Khasiat dan Penggunaan*. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press.
14. Tim Praktikum. (2019). *Penuntun dan Jurnal Praktikum Bakteriologi*. Bandung. Poltekkes Kemenkes Bandung.
15. <http://www.pharzone.com>, diunduh tanggal 5 Mei 2019. Jam 14.00 WIB
16. C Edberg, Stephen, A Berger, Stephen. (1986). *Antibiotika dan Infeksi*. Jakarta: EGC.
17. Wardhani Puspa, Prihatini Prihatini, MY Probohoesodo. (2005). *Kemampuan Uji Tabung Widal Menggunakan Antigen Import Dan Antigen Lokal*. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*:12(1);31-37.
18. Koneman EW, Allen SD, Janda WM. (1992). *Color Atlas and Text book of Diagnostic Microbiology., 5th ed*. Philadelphia: Lippincott Company;12-8.
19. Baron EJ, Peterson LR, FinegoId, SM. (1994). *Enterobacteriaceae*. In: *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 9th ed. Editors: Carson, D.C., et al*. London: The CV Mosby Co;362-85.
20. Loho T, Sutanto H, Silman E. (2000). *Dalam: Demam tifoid peran mediator, diagnosis dan terapi*. (Editor:Zulkarnain). Jakarta: Pusat

- Informasi dan Penerbitan bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI;22-42.
21. Soewondo ES. (2002). *Demam tifoid deteksi dini dan tatalaksana. Makalah lengkap: Seminar Kewaspadaan terhadap demam pada penyakit typhus Abdominalis, DBD dan Malaria Serta Penggunaan Tes Diagnostik Laboratorium untuk Deteksi Dini*. Surabaya: Tropical Diseases Centre UNAIR;1-5.
 22. Juwono R. (1996). *Demam tifoid. Dalam: Penyakit Dalam I, Ed ke 3, (Editor: Soeparman)*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI;35-42.
 23. Pratiwi TS. (2008). *Mikrobiologi Farmasi*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
 24. Trease GE, Evans. (1978). *W.C. Pharmacognocy*. London: Baillier Tindal;402-404.
 25. Rampengan NH. (2013). *Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa komplikasi pada Anak*. Sari Pediatri;14(5);271-276.