

**LITERATURE REVIEW:
POLA KEPEKAAN *Salmonella typhi* TERHADAP ANTIBIOTIK PADA
PASIEN DEMAM TIFOID ANAK**

**Novatalia Batosamma¹, Noor Muthmainah², Rahmiati²,
Dewi Indah NovianaPratiwi³, Lida Hayatie²**

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Mikrobiologi Klinik dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: 1710911220041@mhs.ulm.ac.id

Abstract: *Typhoid fever is one of the major health problems in the world, especially in developing countries. The highest typhoid fever morbidity is found in children, especially school age children. Patients often self-medicate with antibiotics, the main antibiotic of choice for typhoid fever in Indonesia is chloramphenicol but in some places resistance to the chloramphenicol group has been reported. When writing, related literature is examined using search results from Google Scholar and PubMed - MEDLINE, two medical journal databases. articles from 2012 to 2019 that were published in English. This literature study contained a total of 8 papers. The article published in this literature review shows the presence of resistant isolates in the *Salmonella thypi* antibiotic susceptibility test in the main therapy given. In some cases, they have resistance to ceftriaxone, cefuroxime, amoxicillin, ampicillin, ciprofloxacin, augmentin, fluoroquinolones, azithromycin, and nalidixic acid. Some of the drugs mentioned as sensitive to *S. Typhi* are Cefixime, ceftriaxone, chloramphenicol, ofloxacin, cefepime, quinolones, and third generation cephalosporins.*

Keywords: *antibiotic, typhoid fever, children, Salmonella typhi*

Abstrak: Demam tifoid merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia terutama di negara berkembang. Angka kesakitan demam tifoid tertinggi terdapat pada golongan anak terutama anak usia sekolah. Pasien sering kali mengobati diri sendiri dengan antibiotik, antibiotik pilihan utama untuk demam tifoid di Indonesia adalah kloramfenikol tetapi pada beberapa tempat dilaporkan resistensi terhadap golongan kloramfenikol. Penulisan yang dilakukan dengan menganalisis literatur terkait yang didapatkan berdasarkan dari hasil pencarian pada *database* jurnal kedokteran, yaitu PubMed – MEDLINE dan Google Scholar. Artikel yang disertakan dengan menggunakan Bahasa Inggris dan dipublikasikan pada tahun 2012-2019. Sebanyak 8 artikel disertakan berdasarkan pada *literature review* ini. Artikel yang dimuat dalam *literature review* ini menunjukkan adanya isolat resisten pada Uji kepekaan antibiotik *Salmonella thypi* pada terapi utama yang diberikan. Pada beberapa kasus mengalami resisten terhadap ceftriaxone, cefuroxime, amoxicillin, ampicillin, ciprofloxacin, augmentin, fluoroquinolones, azitromisin, dan nalidixic asam. Beberapa obat yang disebutkan sensitif terhadap *S. Typhi* ada Cefixime, ceftriaxone, kloramfenikol, ofloksasin, sefepim, kuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga.

Kata-kata kunci: antibiotik, demam tifoid, anak-anak, *Salmonella typhi*

PENDAHULUAN

Demam tifoid atau yang sering dikenal dengan tipes merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit yang disebutkan ini dapat menyebar melalui sumber air dan makanan yang tidak higienis, penyakit tifoid dipersulit dengan meningkatnya kepadatan penduduk dan penyebaran yang begitu mudah melalui urbanisasi.¹ Demam tifoid sendiri mempengaruhi 21,6 juta manusia di seluruh dunia dan menyebabkan kurang lebih 200.000 kematian.² Demam tifoid merupakan salah satu penyakit endemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan sering terjadi di Asia, Afrika, Amerika Latin dan Oseania tetapi 80% kasus terjadi di Bangladesh, Cina, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan atau Vietnam.³ Di Negara Amerika Serikat penyakit ini biasanya terjadi pada pelancong. Di tahun 2008, angka kesakitan tifoid di Indonesia telah dilaporkan sebanyak 81,7 per 100.000 penduduk dengan sebaran menurut umur kelompok 0,0/100.000 penduduk (0-1 tahun), 148,7/100.000 penduduk (2-4 tahun), 18,3/100.000 (5-15 tahun) dan 51,2/100.000 (>16 tahun).⁴ Dan berdasarkan hasil RISKESDAS tahun 2007, prevalensi pada demam tifoid di Indonesia mencapai di 1,7%.⁵

Angka kesakitan pada demam tifoid tertinggi didapatkan pada golongan anak terutama anak usia sekolah. Hal ini secara tidak langsung akan mempengaruhi prestasi belajar anak. Pasien sering kali mengobati diri sendiri dengan antibiotik yang tidak rasional karena mudahnya mendapatkan antibiotik bahkan tanpa menggunakan resep dari dokter. Terkadang pasien sudah berkonsultasi dengan dokter tetapi dengan alasan keuangan atau telah merasa sehat pasien menghentikan sendiri pengobatan dari dokter. Hal tersebut merupakan salah satu penyebab munculnya resistensi pada antibiotik.⁵

Antibiotik pilihan utama untuk demam

tifoid di Indonesia adalah kloramfenikol tetapi pada beberapa tempat dilaporkan resistensi terhadap golongan kloramfenikol. Pada penelitian yang dilakukan oleh Saraswati dkk juga menunjukkan hal yang sama *Salmonella typhi* memperlihatkan sensitifitas yang tinggi terhadap piperasilin, meropenem, ceftazidime, ceftriaxone, siprofloksasin dan trimetropin sulfometoxazole sebesar 100%. Dengan penggunaan antibiotik secara tepat guna akan diharapkan munculnya outcome klinis yang baik. Terapi dengan kloramfenikol dapat menurunkan angka kematian akibat demam tifoid.⁶

METODE

Metode yang dilakukan adalah metode literature review berupa *narrative review*. Pencarian literatur pada penelitian ini dilakukan pada beberapa pangkalan data yaitu PubMed & Google scholar. Kata-kata kunci yang digunakan adalah “Antibiotic”, “Typhoid Fever”, “Children”, “Salmonella Typhi”. Pencarian dilakukan dengan metode *advanced search* pada judul artikel sehingga hanya judul artikel yang mengandung kata kunci yang akan ditemukan. Jurnal yang dipakai dalam literature review ini hanya jurnal berbahasa Inggris dan dipublikasikan pada tahun 2010-2020. Jurnal yang memenuhi kriteria akan dijadikan sebagai sumber informasi dalam penulisan literatur review ini.

Analisis data dilakukan dengan membuat narasi pada bagian hasil, analisis data dilakukan secara kualitatif untuk melihat dan membandingkan Pola Kepekaan *Salmonella Typhi* terhadap Antibiotik pada Pasien Demam Tifoid Anak.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Secara keseluruhan didapatkan 17.385 hasil pencarian dengan menggunakan database yang ada, setelah dilakukan pembacaan judul dan abstraks sebanyak

17.367 jurnal dieksklusi karena tidak relevan dengan topik, Setelah dilakukan deduplikasi dan skrining awal, 18 teks penuh dinilai kesesuaiannya, terdapat 12 jurnal yang terduplikasi, dan 2 jurnal yang didapat dari jurnal yang ada, dan diperoleh 8 jurnal yang sesuai dengan *literature review* ini.

Menurut studi yang dilakukan Adebara et al pada tahun 2012, menunjukkan prevalensi demam tifoid yang tinggi (44,4%) terjadi pada anak-anak dalam kelompok usia (1-10) tahun, sesuai dengan laporan sebelumnya sebesar 43,9% angka kejadian demam tifoid terjadi pada anak di Kota Cebu, India. Hal ini disebabkan karena anak-anak merupakan kelompok yang paling rentan selain itu karena pasokan air yang tidak memadai dan kurangnya kebersihan lingkungan. Hasil dari Uji kepekaan antibiotik *in vitro* pada penelitian ini menunjukkan bahwa isolat *S. typhi* umumnya resisten terhadap ceftriaxone, cefuroxime, amoksisilin, ampisilin, ciprofloxacin, dan augmentin yang merupakan obat pilihan yang secara rutin digunakan sebagai obat demam tifoid.⁷ Resistensi diduga karena diagnosis yang kurang akurat dan penyalahgunaan antibiotik.

Pada saat penelitian yang dilakukan oleh Dahiya et al pada tahun 2018 didapatkan *S. typhi* sebagai agen etiologi utama demam enterik diikuti oleh *S. paratyphi A*. Antibiotika lini pertama pada pasien rawat inap diberikan ceftriaxone sedangkan pada *outpatient department* (OPD) diberikan cefixime. Namun, jika pasien tidak menunjukkan perbaikan klinis, obat lain seperti ofloxacin atau azitromisin ditambahkan. Pada penelitian ini dilaporkan terjadinya resistensi terhadap ceftriaxone.

Studi yang dilakukan Emary et al pada tahun 2012, ada 151 anak dengan demam enterik, termasuk 148 *serovar Typhi* dan tiga infeksi *serovar Paratyphi A*, dan 11 anak dengan *Salmonella non-tifoid* infeksi. Dari 148 isolat *serovar Typhi* 126 (85%) adalah

MDR dan 133 (90%) memiliki sensitivitas sedang terhadap ciprofloxacin.⁹ Penelitian Sauteur et al pada tahun 2019 didapatkan Strain *S. Typhi* resistensi terhadap fluoroquinolones.¹⁰ Keadaan tersebut terjadi pada pasien dengan anggota keluarga yang diagnosis meningitis typhosa setelah melakukan perjalanan dari Bangladesh.¹⁰

Penelitian oleh Limpitikul et al pada tahun 2014 didapatkan *S. ser. Bakteremia typhi* ditemukan pada 368 pasien, dan semua strain yang diisolasi resisten terhadap semua 6 antimikroba (amoxicillin, ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, co-trimoxazole, and ciprofloxacin) yang diuji. Sebagian besar pasien dirawat dengan ciprofloxacin selama 7-14 hari. Studi yang telah dilakukan oleh Khatun et al pada tahun 2018. Didapatkan sekitar satu dari tiga pasien adalah anak-anak di bawah 5 tahun, Di antara kasus kultur positif, 28,3% isolat menunjukkan *multidrug resistant* (MDR) dan lebih dari 90% isolat resisten terhadap nalidixic acid dan memiliki kepekaan menengah terhadap ciprofloxacin. Lima isolat resisten terhadap azitromisin; semua isolat sensitif terhadap cefixime dan ceftriaxone.¹¹ Penelitian oleh Patel et al pada tahun 2017, dengan total 47 sampel yang diobservasi, hanya 1 (2.1%) sampel *S. Typhi* yang menunjukkan resisten terhadap Chloramphenicol. Obat yang menunjukkan resistensi lebih besar (36/47) sekitar 76.6% adalah dari golongan Quinolon yaitu nalidixic acid.¹³

Resistensi *Salmonella typhi* pada antibiotika terjadi karena resistensi bakteri kepada agen antimikroba disebabkan oleh 3 mekanisme umum, yaitu: (1) obat yang tidak mencapai target, (2) obat yang tidak aktif, (3) target tempat antibiotik yang bekerja diubah. Membran luar bakteri gram negatif merupakan penghalang yang dapat menghalangi molekul polar besar untuk dapat masuk ke dalam sel bakteri.

Sebagai contoh, gentamisin, yang sasaran target kerjanya ribosom, secara aktif

diangkut melintasi serta lewat membran sel dengan memakai tenaga energi yang disediakan oleh gradien elektrokimia membran sel bakteri atau sel kuman. Gradien ini dihasilkan oleh enzim–enzim pernapasan aerob bakteri. Sebuah mutasi dalam jalur ini atau kondisi anaerob bisa memperlambat masuknya gentamisin ke dalam sel, dan mengakibatkan resistensi.¹⁴

Penelusuan jurnal diatas menunjukkan ceftriaxone merupakan antibiotika yang paling sering mengalami resistensi dan pola kepekaan untuk masing-masing negara tidak sama kejadian ini dapat disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional baik penggunaan yang berlebihan ataupun penggunaan yang tidak tepat, hal tersebut merupakan penyebab utamamikroorganisme resisten. Perbedaan tersebut dapat terjadi karena masing-masing daerah /negara mempunyai pola kepekaan yang berbeda dan bervariasi pada waktu dan tempat yang berbeda. Hal tersebut juga dipengaruhi oleh kebiasaan pemakaian jenis antibiotika pada daerah tersebut Contoh pada pasien yang tidak mengkonsumsi antibiotik yang telah diresepkan oleh dokter, atau dan ketika kualitas antibiotik yang diberikan buruk. Faktor lain seperti Kelemahan atau ketiadaan sistem monitoring dan surveilans, tidak mempunyai sistem untuk mengontrol kualitas suplai obat, Buruknya pengontrolan pencegahan infeksi penyakit, dan kesalahan diagnosis dan pengobatan yang diberikan.^{14,15}

PENUTUP

Berdasarkan 8 jurnal yang didapatkan pada *literature review* ini menunjukkan bahwa: (1) Kedelapan jurnal pada *literature review* ini menunjukkan adanya isolate resisten pada Uji kepekaan antibiotik *Salmonella Typhi* pada terapi utama yang diberikan; (2) Pada Uji Kepekaan Pola antibiotik bakteri *Salmonella Typhi* pada pasien anak demam tifoid terdapat isolate resistensi terhadap beberapa antibiotik

khususnya ceftriaxone; (3) Kuman *S. Typhi*. pada beberapa kasus mengalami resisten terhadap ceftriaxone; (4) Cefuroxime, amoxicillin, ampicillin, ciprofloxacin, augmentin, fluoroquinolones, azitromisin, dan nalidixic asam; (5) Beberapa obat yang disebutkan sensitif terhadap *S. Typhi* ada Cefixime, ceftriaxone, kloramfenikol, ofloksasin, sefepim, kuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga.

Saran untuk peneliti selanjutnya agar hasil *literature review* ini dapat dijadikan landasan teori untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji pola kepekaan antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi* padap pasien demam tifoid anak. Untuk tenaga kesehatan, diharapkan *literature review* ini dapat memberikan pengetahuan agar lebih bijak dalam memberikan antibiotik agar pasien mengonsumsi antibiotik yang tepat serta meminimalisir penggunaan antibiotik yang tidak perlu untuk menghindari terjadinya resisten terhadap antibiotik yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo A W, Setyohadi B, Alwi Idkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III Edisi V. Jakarta: Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam. 2009 ; 2773-2779.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;83(6): 49-60.
3. Chau TT, Campbell JI, Galindo CM, Van Minh Hoang N, Diep TS, Nga TT, et al. Antimicrobial Drug Resistance of *Salmonella enterica* serovar *typhi* in Asia and Molecular Mechanism of Reduced Susceptibility to The Fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Dec. 51(12):4315-23.
4. World Health Organization. Bulletin of the World Health Organization 2008;86 (5):321–46.

5. Badan Litbang Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2007. Jakarta; 5. 2008. Diunduh di: <https://www.k4health.org/sites/default/files/laporanNasionalRiskasdas2007pdf>. (Diakses 20 Mei2015).
6. Yogita SP, Hendrayana MA, Sukrama IDM. Pola kepekaan bakteri *Salmonella typhi* Terisolasi Dari Darah Terhadap Siprofloksasin dan Seftriakson di RSUP Sanglah periode Januari 2015-Maret 2017. E-Jurnal Medika. DOAJ. Bali. 2018. 7(12):1-6.
7. Adabara NU, Ezugwu BU, Momojimoh A, Madzu A, Hashiimu Z, Damisa D. The prevalence and antibiotic susceptibility pattern of *Salmonella typhi* among patients attending a military hospital in Minna, Nigeria. *Advances in preventive medicine*. 2012 Sep 28;2012.
8. Dahiya S, Malik R, Sharma P, Sashi A, Lodha R, Kabra SK, Sood S, Das BK, Walia K, Ohri VC, Kapil A. Current antibiotic use in the treatment of enteric fever in children. *The Indian Journal of Medical Research*. 2019 Feb;149(2):263.
9. Emary K, Moore CE, Chanpheaktra N, An KP, Chheng K, Sona S, Duy PT, Nga TV, Wuthiekanun V, Amornchai P, Kumar V. Enteric fever in Cambodian children is dominated by multidrug-resistant H58 *Salmonella enterica* serovar Typhi with intermediate susceptibility to ciprofloxacin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012 Dec 1;106(12):718-24.
10. Sauteur PM, Stevens MJ, Paioni P, Wüthrich D, Egli A, Stephan R, Berger C, Bloemberg GV. Siblings with typhoid fever: An investigation of intrafamilial transmission, clonality, and antibiotic susceptibility. *Travel medicine and infectious disease*. 2020 Mar 1;34:101498.
11. Limpitikul W, Henpraserttae N, Saksawad R, Laoprasopwattana K. Typhoid outbreak in Songkhla, Thailand 2009–2011: clinical outcomes, susceptibility patterns, and reliability of serology tests. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):111768.
12. Khatun H, Islam SB, Naila NN, Islam SA, Nahar B, Alam NH, Ahmed T. Clinical profile, antibiotic susceptibility pattern of bacterial isolates and factors associated with complications in culture-proven typhoid patients admitted to an urban hospital in Bangladesh. *Tropical Medicine & International Health*. 2018 Apr;23(4):359-66.
13. Patel SR, Bharti S, PRataP CB, Nath G. Drug resistance pattern in the recent isolates of *Salmonella Typhi* with special reference to cephalosporins and azithromycin in the Gangetic plain. *Journal of clinical and diagnostic research:JCDR*. 2017 Jun;11(6):DM01.
14. World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86 (5):321–46.
15. Suswati I, Juniarti A. Sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol dan Seftriakson di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dandi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2008-2009.