

**LITERATURE REVIEW:
POLA KEPEKAAN *Salmonella typhi* TERHADAP ANTIBIOTIK
PADA PASIEN DEWASA**

Rojwa Hafizhah¹, Noor Muthmainah², Agung Biworo³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat
Banjarmasin, Indonesia

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

³Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: rojwahafizhah23@gmail.com

Abstract: *Typhoid fever is an acute systemic infectious disease caused by a bacterium called *Salmonella typhi* (S. typhi). The sensitivity of bacteria to antibiotics can change over time, it can be affected by the location and by how often an antibiotic is used. The general aim of this article is to provide an overview of the development of the susceptibility pattern of *Salmonella typhi* to antibiotics in adult patients in several countries in recent years. Writing is done by analyzing related literature obtained from PubMed – MEDLINE and Google Scholar. From the literature analysis in several countries (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal, Nigeria, Indonesia, Ethiopia, Fiji) and Sub-Saharan Africa which were included in this study, antibiotics that are still sensitive are azithromycin, ceftriaxone, chloramphenicol, cotrimoxazole, ciprofloxacin, ofloxacin, amikacin and ampicillin so that this antibiotic is still recommended in the treatment of typhoid fever. Antibiotics that were found to be resistant were nalidixic acid, tetracycline, amoxicillin and erythromycin.*

Keywords: *pattern of sensitivity, resistance, *Salmonella typhi*, antibiotics, adult patients*

Abstrak: Demam tifoid ialah suatu penyakit infeksi sistemik yang bersifat akut, disebabkan oleh suatu bakteri yang bernama *Salmonella typhi* (*S. typhi*). Sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dapat berubah seiring berjalannya waktu, dapat dipengaruhi oleh tempat serta dari seberapa sering suatu antibiotik digunakan. Tujuan umum dari artikel ini adalah memberikan gambaran umum tentang perkembangan pola kepekaan *Salmonella typhi* terhadap antibiotik pada pasien dewasa di beberapa negara dalam beberapa tahun terakhir. Penulisan dilakukan dengan menganalisis literatur terkait yang didapatkan dari PubMed–MEDLINE dan *Google Scholar*. Dari analisis literatur di beberapa negara (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal, Nigeria, Indonesia, Ethiopia, Fiji) dan Wilayah Sub-Sahara Afrika yang dimasukkan ke dalam studi ini, antibiotik yang masih sensitif adalah azitromisin, seftriakson, kloramfenikol, kotrimoksazole, siprofloksasin, ofloksasin, amikasin dan ampisilin sehingga antibiotik ini masih direkomendasikan dalam pengobatan demam tifoid. Antibiotik yang didapatkan resisten adalah asam nalidiksik, tetrasiklin, amoksisilin dan eritromisin.

Kata-kata kunci: pola kepekaan, resistensi, *Salmonella typhi*, antibiotik, pasien dewasa

PENDAHULUAN

Demam tifoid ialah suatu penyakit infeksi sistemik yang bersifat akut, disebabkan oleh suatu bakteri yang bernama *Salmonella typhi* (*S. typhi*) yang dapat memengaruhi sistem retikuloendotelial. Demam tifoid memiliki gejala demam, gangguan pencernaan serta dapat menyebabkan penurunan kesadaran.^{1,2} Manusia merupakan satu-satunya reservoir untuk *S. typhi* dengan penularan melalui *fecal-oral*.^{3,4}

Penyakit demam tifoid dapat terjadi di berbagai belahan dunia. Sekitar 21,6 juta orang dinyatakan menderita demam tifoid dan diperkirakan 200.000 orang meninggal setiap tahunnya, artinya penyakit ini memiliki insidensi sekitar 3,6/1.000 populasi yang terinfeksi demam tifoid. Negara-negara dengan kasus demam tifoid tertinggi terdapat di Wilayah Asia Tenggara, Asia Tengah serta Afrika Selatan dengan kejadian >100 kasus per 100.000 populasi dalam setahun. Wilayah Amerika Latin, Oceania (selain Selandia Baru dan Australia) dan Afrika tergolong insidensi sedang dengan 10-100 kasus per 100.000 populasi dalam setahun. Pada bagian dunia yang lain kasus tergolong rendah dengan kejadian <10 kasus per 100.000 populasi pertahunnya.⁵

Demam tifoid diperkirakan memiliki angka kematian sebesar 30% jika tidak diobati dengan tepat. Pengobatan demam tifoid adalah dengan pemberian antibiotik.⁶ Masalah dalam pengelolaan kasus demam tifoid diperberat dengan meningkatnya resistensi terhadap antibiotik.⁷ Sejak akhir 1980-an, dilaporkan telah terjadi resistensi *Salmonella* terhadap berbagai obat atau dikenal dengan *Multidrug Resistance* (MDR) dan didapatkan juga bahwa semua antibiotik lini pertama mengalami resisten. Dikarenakan hal tersebut, fluorokuinolon menjadi obat pilihan dan terapi, namun dikarenakan penggunaannya yang meluas menyebabkannya mengalami penurunan sensitifitas atau bahkan menjadi resisten. Di Pakistan, salah satu antibiotik golongan fluorokuinolon yakni asam nalidiksat

dilaporkan resisten.⁶ Penelitian lain disebutkan bahwa siprofloksasin dan azitromisin yang merupakan pengobatan empiris kemudian menjadi resisten.⁸ Selanjutnya, sefalosporin generasi ketiga juga dinyatakan resisten dan telah dilaporkan oleh Bangladesh, Pakistan serta negara lainnya. Resistensi terhadap obat secara ekstensif atau disebut *Extensively Drug Resistance* (XDR) telah terjadi di Pakistan selama 2016-2017.^{6,8}

Sensitivitas dari bakteri terhadap antibiotik dapat berubah seiring berjalannya waktu dan sesuai tempat serta dapat dipengaruhi juga dari seberapa sering antibiotik tersebut digunakan dalam terapi ke pasien.⁸ Berdasarkan hal tersebut, penulisan *Literature review* tentang pola kepekaan *Salmonella typhi* terhadap antibiotik pada pasien dewasa sangatlah penting untuk mengetahui perkembangan antibiotik di beberapa negara, mana yang masih sensitif dan mana yang sudah resisten.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini yakni *Literature review* berupa *narrative review*. Pencarian artikel yang digunakan dengan menelusuri literatur yang relevan dilakukan pada PubMed-MEDLINE dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan hanya dalam Bahasa Inggris dan dipublikasi pada tahun 2013-2020. Kata-kata kunci yang digunakan yakni *pattern sensitivity or resistance, Salmonella typhi, antibiotics, adult patients*, dan pada *Google Scholar* ditambahkan kata kunci *in vitro*.

Pencarian awal literatur pada PubMed – MEDLINE sebanyak 205 artikel. Kemudian dilakukan penyaringan *Free full text, in the last 10 years*, didapatkan 64 artikel yang kemudian dibaca judul dan abstrak sehingga diperoleh 15 artikel. Setelah itu, dipelajari isinya dan didapatkan 13 artikel. Selanjutnya dilakukan pencarian melalui *Google Scholar* dengan kata kunci yang sama didapatkan 7.740 artikel yang kemudian disaring hanya artikel 10 tahun terakhir didapatkan 4.570 artikel. Penulis menambahkan kata kunci “*In vitro*” untuk

mempersempit pencarian dan didapatkan 2.820 artikel. Artikel dibaca judul, judul yang sama dengan pencarian sebelumnya langsung dieksklusi dan didapatkan 10 artikel. Setelah dibaca serta dipelajari 10 artikel tersebut didapatkan 7 artikel. Jumlah dari hasil pencarian melalui PubMed-MEDLINE dan *Google Scholar* adalah 20 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Literatur review ini mengemukakan terkait pola kepekaan *Salmonella typhi* terhadap beberapa antibiotik pada pasien dewasa. Data dihadirkan dalam bentuk tabel berisi rangkuman dari 20 artikel yang telah dikumpulkan untuk studi ini. Artikel yang dimuat dalam tabel diurutkan berdasarkan tahun terbit artikel.

Salmonella typhi adalah bakteri yang menyebabkan terjadinya infeksi sistemik secara akut dan menyebabkan demam yang disebut demam tifoid.^{1,2} Bakteri ini berbentuk batang (basil), memiliki fimbria, dapat bergerak (motil), tidak membentuk spora, dan tidak berkapsul serta tergolong kelompok bakteri gram negatif. *S. typhi* memiliki sifat aerob serta anaerob fakultatif.²⁶⁻²⁷ Pengobatan untuk penanganan kasus demam tifoid ini adalah dengan pemberian antibiotik.⁶

Penelitian yang dilakukan di India didapatkan perubahan pola kepekaan dalam beberapa tahun.^{9,17,20,24} Pada tahun 2016, penelitian oleh Kamble V, *et al*, ditemukan resistensi yang tinggi terhadap amoksisilin 99.13% dan resistensi pada asam nalidiksat mengalami penurunan, untuk sensitivitas tertinggi didapatkan terhadap siprofloksasin serta ofloksasin 94.35%.¹⁷ Penelitian oleh Mehta A, *et al*, pada tahun 2018 didapatkan peningkatan sensitivitas pada ampisilin menjadi 73.33% dan sefalosporin generasi ke-3 memiliki sensitivitas yang tinggi.²⁰ Penelitian oleh Wani NA, *et al*, tahun 2019 resistensi tertinggi terhadap asam nalidksat (100%) dan sensitivitas 100% terhadap siprofloksasin dan amikasin.²⁴

Penelitian yang dilakukan di Negara Pakistan juga mengalami beberapa kali perubahan dalam beberapa tahun terakhir.^{14,15,8,19,6,25} Penelitian yang dilakukan pada tahun 2016 oleh Malik N and Ahmed M, sensitivitas tertinggi terhadap sefepime dan gatifloksasin dengan persentase sensitif 100%. Sensitivitas terendah terhadap ampisilin persentase 16%, diikuti siprofloksasin yakni 26%. Ampisilin juga menduduki angka resistensi paling tinggi dengan persentase 72%, sedangkan siprofloksasin memiliki angka intermediet tertinggi dengan persentase 66% dan persentase resistensi 8%.¹⁴ Pada tahun yang sama (2016) penelitian dilakukan di Faisalabad, Pakistan, *S. typhi* ditemukan sensitif terhadap amoksisilin dan gentamisin, akan tetapi resisten terhadap sefalosporin generasi ke-3 yakni sefotaksim.¹⁵ Tahun 2017 terdapat 2 penelitian di Pakistan (Ali A, *et al*; Saleem MZ, *et al*), kedua penelitian ini menunjukkan angka resistensi paling tinggi terhadap asam nalidiksat dan resistensi yang rendah terhadap sefipim.^{8,19} Tahun 2020 resistensi tertinggi masih dijumpai pada asam nalidiksat (92.3%), diikuti azitromisin (63.4%).⁶ Hasil penelitian di Sialkot, Pakistan (2020) ditemukan sensitivitas tertinggi yakni 100% terhadap azitromisin. Sensitivitas paling rendah terhadap siprofloksasin dijumpai hanya 8%, untuk asam nalidiksat tidak didapatkan datanya dikarenakan tidak diujikan pada penelitian ini.²⁵

Tabel 1. Literatur terkait Pola Kepekaan *Salmonella typhi* terhadap Antibiotik pada Pasien Dewasa

No.	Judul (Tahun)	Author	Tempat	Waktu	Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
1.	Antimicrobial resistance among blood culture isolates of <i>Salmonella enterica</i> in New Delhi (2013) ⁹	Jain S, Chugh TD	New Delhi, India	Januari 2010-Juli 2012	344 sampel	266 sampel ditemukan <i>S. typhi</i> - Resistensi paling tinggi terhadap Asam nalidiksat 95.8% diikuti Azitromisin 6.4% - Resistensi paling rendah terhadap Seftriakson 0.3%
2.	A cross sectional study on antibiotic resistance pattern of <i>Salmonella typhi</i> clinical isolates from Bangladesh (2014) ¹⁰	Mannan A, Shohel M, Rajia S, Mahmud NU, Kabir S, Hasan I	Bangladesh (Dhaka, Chittagong, Rajshahi)	November 2011 - November 2012	945 sampel (darah, sputum, urin dan nanah)	70 isolat ditemukan <i>S. typhi</i> Sensitivitas: - Sensitivitas tertinggi terhadap Kloramfenikol di Dhaka (20,30%) dan Rajshahi (16.66%) Resisten: - Asam nalidiksat resisten tertinggi di Rajshahi (66.60%), Chittagong (40.00%) - Sefiksim resisten; Dhaka (11.45%), Chittagong (8.00%), Rajshahi (16.66) Hasil keseluruhan didapatkan sensitivitas tertinggi di Bangladesh adalah Siprofloksasin (16%) diikuti oleh Kloramfenikol (15%) dan Sefiksim (12%)
3.	Re-emergence of susceptibility to conventional first line drugs in <i>Salmonella</i> isolates from enteric fever patients in Nepal (2014) ²	Chand H J, Rijal KR, Neupane B, Sharma VK, Jha B	Nepal	Juli 2011 - Februari 2012	1.202 sampel (darah)	56 sampel ditemukan <i>S. typhi</i> - 100% sensitif kloramfenikol, kotrimoksazol, siprofloksasin - 98.2% sensitif ampisilin - 91.1% resisten asam nalidiksat
4.	Identification of drug-resistant salmonella from food handlers at the university of Gondar Ethiopia (2014) ¹¹	Garedew-Kifelew L, Wondafrash N, Feleke A	Ethiopia	Februari-Juni 2013	423 sampel	- Dari 13 isolat didapatkan 9 (69,2%) isolate resisten amoksisilin, 8 (61.5%) resisten ampisilin, 6 (46.2%) resisten nitrofurantoin dan 6 (46.2%) resisten tetrasiklin. - Semua isolat sensitif terhadap seftriakson dan gentamisin.

No.	Judul (Tahun)	Author	Tempat	Waktu	Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
5.	Diagnosis and treatment of typhoid fever and associated prevailing drug resistance in Northern Ethiopia (2015) ¹²	Wasihun AG, Gebremariam SA, Welderufael AL, Wlekidan LN, Muthupandian S, Haile TD, Dejene TA	Ethiopia	Mei - Desember 2014	502 sampel	Hanya 8 sampel yang positif <i>S. typhi</i> - Resisten paling tinggi pada antibiotik Nitrfuratonin dengan hasil 6 sampel (75%), dilanjutkan Doksisisiklin 5(62.5%), Trimetoprim-sulfametoksazol 4(50%), Gentamisin dan Norfloksasin 3(37.5%), Amoksisilin-clavunilik dan Seftriakson 2(25%), Siprofloksasin 1(12.5%)
6.	A multicountry molecular analysis of <i>Salmonella enterica</i> Serovar Typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Sub-Saharan Africa (2016) ¹³	Al-Emran HM, Eibach D, Ali M, Baker S, Krumkamp R, Biggs HM, et al	Sub-Sahara, Afrika (Burkina Faso, Guinea-Bissau, Kenya, Madagaskar, Senegal, Tanzania)	September 2011 - Desember 2013	8161 sampel	100 isolat ditemukan <i>S. typhi</i> - MDR <i>S. typhi</i> ditemukan di Tanzania 8(89%) dan Kenya 38(79%)
7.	In vitro effect of new antibiotic against clinical isolates of <i>Salmonella typhi</i> (2016) ¹⁴	Malik N, Ahmed M	Institut Patologi, Rawalpindi Pakistan	Juni 2011 - Mei 2013	2.230 sampel	128 isolat positif <i>S.typhi</i> Resistensi: Ampisilin 72%, Kotrimoksazol 41.2%, Kloramfenikol 38%, Sprofloksasin 8%, Imipenem, sefepim, gatifloksasin tidak dijumpai resistensi
8.	Occurrence and antibacterial susceptibility pattern of bacterial pathogens isolated from diarrheal patients in Pakistan (2016) ¹⁵	Rasool MH, Siddique AB, Saqalein M, Asghar MJ, Zahoor MA, Aslam B, Shafiq HB, Nisar MA	Faisalabad, Pakistan	April - Juli 2014	141 sampel	27,7% isolat ditemukan <i>S. typhi</i> Zona Inhibitor - Sensitivitas tertinggi terdapat pada antibiotik gentamisin. - Resisten terhadap sefotaksim MIC - Sensitivitas tertinggi terdapat pada antibiotik amoksisilin

No.	Judul (Tahun)	Author	Tempat	Waktu	Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
9.	In vitro investigation on antimicrobial sensitivity pattern of enteric fever causing bacteria isolated from deferent clinical sources Dhaka City, Bangladesh (2016) ¹⁶	Das S, Shahriar M, Narjish SN, Akhter R	Dhaka, Bangladesh	Agustus 2015 - Maret 2016	106 sampel	86 (83.49%) isolate ditemukan <i>S. typhi</i> - <i>Salmonella typhi</i> ditemukan paling sensitif terhadap Levoksasin, aztreonam, imipenam dan kurang sensitif terhadap siprofloksasin (25,58%), azitromisin (27,9%), amoksisiklav (37,2%).
10.	Prevalence and antibiotic susceptibility profiling of <i>Salmonella typhi</i> from typhoid patients in Amravati City (Maharashtra) India (2016) ¹⁷	Kamble V, Somkuwar D, Wankhade S	India		400 sampel	230 sampel ditemukan <i>S. typhi</i> - Sensitivitas paling tinggi terhadap Siprofloksasin dan ofloksasin, masing-masing 217 (94.35%) - Resistensi paling tinggi terhadap Amoksisilin didapatkan 228 (99.13%)
11.	Antimicrobial resistance of <i>Salmonella enterica serovars typhi</i> dan paratyphi isolate from a general hospital in Karawaci, Tangerang Indonesia: a five-year review (2017) ¹⁸	Lugito NPH, Cucunawangsih	Tangerang, Indonesia	Januari 2011- Desember 2015	168 sampel	55.4% ditemukan <i>S. typhi</i> Resistensi <i>S. typhi</i> yang paling rendah terhadap ampicilin, trimetoprim-sulfametoksazol, seftriakson, siprofloksasin, dan levofloksasin
12.	Pattern of antimicrobial drug resistance of <i>Salmonella typhi</i> and paratyphi A in a Teaching Hospital in Islamabad (2017) ⁸	Ali A, Ali HA, Shah FH, Zahid A, Aslam H, Javed B	Islamabad, Pakistan	Mei 2012 - Desember 2014	197 sampel darah	155 isolat ditemukan <i>S. typhi</i> Jumlah pasien resisten untuk setiap antibiotik: Ampicilin (74), TMP/SMX (78), Kloramfenikol (77), Asam nalidiksit (146), Siprofloksasin (144), Ofloksasin (144), Levofloksasin (144), Sefiksim (0), Seftriakson (0),
13.	Changing trends in antibiogram and molecular analysis of quinolone resistant <i>Salmonella typhi</i> isolate in Pakistan (2017) ¹⁹	Saleem MZ, Qayyum M, Shabbir MI, Ali Ali, Ahmad I, Arshad M	Pakistan	Mei 2014 - April 2015	103 sampel	75% sensitif sefipim 80.58% resisten Asam Nalidiksit 66.02% Siprofloksasin resisten
14.	Antibiotic susceptibility pattern of blood culture	Mehta A, Singh VP, Sharma D	India	Juli 2015 - Juni 2017	512 sampel	30 train <i>Salmonella typhi</i> (86%)

No.	Judul (Tahun)	Author	Tempat	Waktu	Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
	isolates of enteric fever pathogens in a tertiary care center-a retrospective study (2018) ²⁰					S.typhi menunjukkan kerentanan terhadap Imipenem (100%) diikuti oleh sefalosporin generasi ke-3 (> 90%), Aztreonam (90%), Cefepime (90%), Levofloksasin (86,67%)
15.	Typhoid fever among febrile Nigerian Patients: prevalence, diagnostic performance of the widal test and antibiotic multi-drug resistance (2019) ²¹	Ohanu ME, Iroezindu MO, Maduakor U, Onodugo OD, Gugnani HC	Nigeria	1 Juni 2013 - 31 Mei 2016	810 sampel (darah, urin, tinja)	42 Isolat ditemukan <i>S. typhi</i> Sensitif: Ampisillin 2 (4.8), Amoksisilin-klavulanat 10 (23.8), Seftriakson 41 (97.6), Seftazidim 33 (78.6), Sefuroksim 19 (45.2), Siprofloksasin 42 (100.0), Ofloksasin 36 (85.7), Kloramfenikol 22 (52.4), Levofloksasin 42 (100.0), Meropenem 42 (100.0), Tetrasiklin 12 (28.6), Kotrimoksazol 16 (38.1), Eritromisin 0 (0.0) Sisa sampel didapatkan hasil resisten
16.	A retrospective study of patients with blood culture-confirmed typhoid fever in Fiji during 2014–2015: epidemiology, clinical features, treatment and outcome (2019) ²²	Getahun AS, Parry CM, Crump JA, Rosa V, Naidu R, Jenney A, Mulholland K, Strugnell RA	Fiji	Januari 2014 - Desember 2015	544 sampel	Resisten: - Ampisilin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol: 0 isolat resisten dari 544 isolat - Asam nalidiksit 5 isolat resisten dari 361 isolat (1.4%) - Siprofloksasin 3 isolat resisten dari 393 isolat (0.8%)
17.	Antibiotic sensitivity pattern in culture positive typhoid fever cases isolated at Patan Hospital (2019) ²³	Sharestha SK, Basnet S	Lalitpur, Nepal	Februari-September 2016	130 sampel	103 isolat darah ditemukan <i>S. typhi</i> - Sensitif 100% terhadap Kloramfenikol, Kotrimoksazol, dan gentamisin - Resisten paling banyak ditemukan terhadap Olfloksasin dan siprofloksasin (94.6%)
18.	The drug changing sensitivity and resistance pattern of different antibiotics and their minimum inhibitory concentration against <i>Salmonella</i> (2019) ²⁴	Wani NA, Paulraj B, Kannaiyan J, Veeramani V	Kashmir, India	September 2016 - Juni 2017	676 sampel	- Ampisilin, Kotrimoksazol, Gentamisin, Tetrasiklin: resisten. - Antibiotik paling sensitif Seftrikson dan Sulbaktam Siprofloksasin, Olfoksasin masing-masing 90 (100%) - Antibiotik paling resisten tetrasiklin dan Amoksisilin masing-masing 237 (87.77), 225 (83.33)

No.	Judul (Tahun)	Author	Tempat	Waktu	Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
19.	Antibiotic susceptibility patterns of <i>Salmonella typhi</i> and <i>Salmonella paratyphi</i> in a tertiary care hospital in Islamabad (2020) ⁶	Umair M, Siddiqui SA	Pakistan	2016 – 2017	664 sampel (darah)	528 sampel ditemukan <i>S. typhi</i> Resisten: - Amoksisilin 57.6%, Azitromisin 63.4%, Sefiksim 7.1%, Seftrikson 4.40%, Kloramfenikol 46.9%, Siprofloksasin 62.7%, Kotrimoksazol 61.4%, Imipenem 3.8%, Asam nalidiksat 92.3%
20.	Current trends in antimicrobial susceptibility pattern of <i>Salmonella typhi</i> and paratyphi (2020) ²⁵	Sattar A, Kaleem F, Muhammad S, Iqbal F, Zia MQ, Anwar R	Sialkot, Pakistan	1 Januari - 30 Juni 2019	55 sampel	44 isolat ditemukan <i>S. typhi</i> - Azitromisin 100% sensitive, dilanjutkan Meropenem 95.4%, Seftriakson 79.5%, Kloramfenikol 68%, Ampisilin 63%, Trimetoksazol-sulfametoksazol 54.5%, Siprofloksasin 13,6%

Pola kepekaan yang berbeda antar Negara atau wilayah walaupun pada tahun yang sama kemungkinan dikarenakan strain *S. typhi* yang memiliki gen resisten antibiotik yang juga berbeda-beda disetiap Negara atau wilayah tersebut.¹⁸ Selain itu, penyalahgunaan antibiotik dikarenakan kurangnya pemahaman masyarakat terhadap antibiotik (terlebih bagi masyarakat yang memiliki akses yang jauh terhadap dokter), tingkat kepatuhan pasien dalam pengobatan, menggunakan antibiotik sesuai resep dokter, resep obat tanpa tes, pengobatan sendiri oleh pasien dan lamanya rawat inap atau pengobatan, berperan dalam pola kepekaan ini yang kemungkinan menyebabkan tingkat resistensi serta sensitivitas yang beragam.^{10,11,19}

Penelitian oleh Kumar Y, *et al*, menunjukkan bahwa sifat MDR dapat ditransfer plasmid yang berukuran kecil melalui konjugasi dan transformasi. Hal ini berkontribusi dalam penyebaran dari kasus MDR. Kelompok inkompatibilitas (Inc) HI1 sangat umum terdapat pada bakteri ini. Plasmid IncHI1 sering menjadi sumber resistensi terhadap amoksisilin, kloramfenikol, trimethoprim dan tetrasiklin. Selain itu, ditemukan juga R-plasmid yang sangat stabil sehingga dapat meningkatkan kemungkinan transfer konjugasi dan dapat membantu dalam penyebaran serta peningkatan MDR.²⁸ Akan tetapi, klasifikasi MDR yang terbentuk dari antibiotik lini pertama yang tidak lagi menjadi pilihan pengobatan demam tifoid dapat berkontribusi pada menurunnya resistensi MDR secara berkelanjutan.²⁹ Perbedaan perkembangan suatu antibiotik yang semula resisten menjadi sensitif ini dikarenakan saat suatu antibiotik yang tidak digunakan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan plasmid-plasmid yang berperan dalam resistensi menghilang.²⁰ Resistensi antibiotik juga dapat dimediasi oleh kromosom, seperti resistensi terhadap fluorokuinolon yakni terjadinya mutasi titik tunggal di *Quinolone Resistance Determining Region* (QRDR) dari gen *gyrA* topoisomerase menjadi DNA *gyrase*, yang

merupakan gen resistensi terhadap obat fluorokuinolon.¹⁸

Dalam 10 tahun terakhir pelaporan mengenai kasus resistensi siprofloksasin mengalami peningkatan di Asia Selatan dan Tenggara, hingga Negara maju seperti Amerika Serikat dan Inggris. Hampir keseluruhan kasus di Negara maju dikaitkan dengan riwayat perjalanan ke daerah endemik sebelumnya, dikarenakan terinfeksi bakteri *S. typhi* dengan strain gen yang sudah resisten terhadap antibiotik tertentu di wilayah tersebut. Sejak tahun 2006, Asia Selatan telah diindikasikan sebagai tujuan perjalanan dengan resiko yang tinggi. Resistensi kuinolon di India tinggi di antara *S. typhi* lokalnya, untuk itu pasien dengan riwayat perjalanan ke daerah dengan prevalensi yang tinggi akan *S. typhi* yang resisten terhadap siprofloksasin sebagai antibiotik empiris lini pertama perlu dipertimbangkan kembali.³⁰

Dari 20 artikel yang digunakan ditemukan resistensi dengan angka yang tinggi terhadap asam nalidiksat.^{2,6,8,9,10,19} Penelitian di Cina oleh Dingfeng, dari 74 isolat yang resisten ampisilin juga resisten terhadap asam nalidiksat, dan hanya resisten terhadap asam nalidiksat ada 21 isolat. Peningkatan resistensi asam nalidiksat dan ampisilin pada tahun 2013-2014 yang signifikan dikarenakan adanya wabah serius yang terjadi di Cina. Wabah yang terjadi dapat menimbulkan fluktuasi tingkat resisten suatu antibiotik.³¹ Dari penelitian Mannan A, *et al*, disebutkan bahwa asam nalidiksat sering menjadi pilihan dalam pengobatan demam tifoid terutama untuk kasus yang resistensi terhadap fluoroquinolon.¹⁰

Peningkatan strain resisten antibiotik dari *S. typhi* berkaitan erat dengan peningkatan morbiditas, mortalitas dan biaya pengobatan.³⁰ Kemunculan resistensi berbagai antibiotik menyebabkan biaya pengobatan yang meningkat pesat dari tahun ke tahun.⁸ Munculnya resistensi MDR dan fluoroquinolon, menyebabkan sefalosporin generasi ke-3 menjadi pilihan dalam terapi demam tifoid. Akan tetapi, hal ini masih

terkendala, seperti di Pakistan, menjadikan seftriakson sebagai pilihan terapi sulit dilakukan dikarenakan biaya yang tinggi dan persyaratan administrasi yang buruk.¹⁴

Pengobatan demam tifoid memerlukan rotasi penggunaan obat. Sensitivitas antibiotik lini pertama yang telah terbukti memulih, dapat dijadikan pertimbangan kembali dalam pengobatan untuk menangani demam tifoid.⁸ Pola kepekaan antibiotik termasuk pengawasan terhadap strain resistensi dan sensitivitas sangatlah penting, tidak hanya untuk membantu dokter dalam melakukan perawatan tetapi juga untuk mendeteksi munculnya kasus resistensi lebih dini agar meminimalisir kegagalan pengobatan selanjutnya.²

PENUTUP

Dari analisis literatur di beberapa negara (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal, Nigeria, Indonesia, Ethiopia, Fiji) dan Wilayah Sub-Sahara Afrika yang dimasukkan ke dalam studi ini, antibiotik yang masih sensitif adalah azitromisin, seftriakson, kloramfenikol, kotrimoksazole, siprofloksasin, ofloksasin, amikasin dan ampicilin sehingga antibiotik ini masih direkomendasikan dalam pengobatan demam tifoid. Antibiotik yang didapatkan resisten adalah asam nalidiksat, tetrasiklin, amoksisilin dan eritromisin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Comparative evaluation of various tests for diagnosis of concurrent malaria and typhoid fever in a tertiary care hospital of Northern India. Verma D, Kishore S, Siddique ME. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(5):41-4.
2. Chand HJ, Rijal KR, Neupane B, Sharma VK, Jha B. Re-emergence of susceptibility to conventional first line drugs in *Salmonella typhi* isolates from enteric fever patients in Nepal. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(11):1483-7.
3. Rajput R, Jain D, Kumar A, Mittal A. Typhoid fever peresinting with acute renal failure and hepatitis simultaneously-a rare presentation. *ARS Medica Tomitana.* 2016;2(22):80-2.
4. Radhakrishnan A, Als D, Mintz ED, Crump JA, Stanaway J, Breiman RF, et al. Introductory article on global burden and epidemiology oft typhoid fever. *Trop Med.* 2018;99(3):4-9.
5. Paul UK, Bandyopadhyay A. Typhoid fever: a review. *Int J Adv Med.* 2017;4(2):300-6.
6. Umair M, Siddiqui SA. Antibiotic susceptibility patterns of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* in a Tertiary Care Hospital in Islamabad. *Cureus.* 2020;12(9):1-10.
7. Dahiya S, Malik R. Current antibiotic use in the treatment of enteric fever in children. *Indian J Med Res.* 2019;149(2):263-9.
8. Ali A, Ali HA, Shah FH, Zahid A, Aslam H, Javed B. Pattern of antimicrobial drug resistance of *Salmonella typhi* and *paratyphi a* in a teaching hospital in Islamabad. *Pak Med Assoc.* 2017;67(3):375-9.
9. Jain S, Chugh TD. Antimicrobial resistance among blood culture isolates of *Salmonella enterica* in New Delhi. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(11):788-95.
10. Mannan A, Shohel M, Rajia S, Mahmud NU, Kabir S, Hasan I. A cross sectional study on antibiotic resistance pattern of *Salmonella typhi* clinical isolates from Bangladesh. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014;4(4):306-11.
11. Garedew-Kifelew L, Wondafrash N, Feleke A. Identification of drug-resistant salmonella from food handlers at the university of Gondar Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2014;18(7):545-51.
12. Wasihun AG, Wlekidan L N, Gebremariam SA, Welderufael AL, Muthupandian S, Haile TD, Dejene TA. Diagnosis and treatment of typhoid fever and associated prevailing drug resistance in Northern Ethiopia. *Int J Infect Dis.* 2015;35:96-102.

13. Al-Emran HM, Eibach D, Krumkamp R, Ali M, Baker S, Biggs HM, et al. A multicountry molecular analysis of *Salmonella enterica* Serovar Typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2016;62(Sppl 1):542-6.
14. Malik N, Ahmed M. In vitro effect of new antibiotic against clinical isolates of *Salmonella typhi*. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(4):288-92.
15. Rasool MH, Siddique AB, Saqalein M, Asghar MJ, Zahoor MA, Aslam B, Shafiq HB, Nisar MA. Occurrence and antibacterial susceptibility pattern of bacterial pathogens isolated from diarrheal patients in Pakistan. *Saudi Med J*. 2016;37(3):274-9.
16. Das S, Shahriar M, Narjish SN, Akhter R. In vitro investigation on antimicrobial sensitivity pattern of enteric fever causing bacteria isolated from deferent clinical sources Dhaka City, Bangladesh. *IJHS*. 2016;2(5):33-7.
17. Kamble V, Somkuwar D, Wankhade S. Prevalence and antibiotic susceptibility profiling of *Salmonella typhi* from typhoid patients in Amravati City (Maharashtra) India. *International Journal of Current Research*. 2016;8(1):25683-8.
18. Lugito NPH and Cucunawangsih. Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica serovars typhi* dan paratyphi isolate from a general hospital in Karawaci, Tangerang Indonesia: a five-year review. *Int J Microbiol*. 2017;2017:1-7.
19. Saleem MZ, Qayyum M, Shabbir MI, Ali Ali, Ahmad I, Arshad M. Changing trends in antibiogram and molecular analysis of quinolone resistant *Salmonella typhi* isolate in Pakistan. *J Infec Dis Treat*. 2017;3(1):2-9.
20. Mehta A, Singh VP, Sharma D. Antibiotic susceptibility pattern of blood culture isolates of enteric fever pathogens in a tertiary care center-a retrospective study. *IJRHS*. 2018;6(2):9-15.
21. Ohanu ME, Iroezindu MO, Maduakor U, Onodugo OD, Gugnani HC. Typhoid fever among febrile Nigerian patients: prevalence, diagnostic performance of the widal test and antibiotic multi-drug resistance. *Malawi Med J*. 2019;31(3):184-92.
22. Getahun AS, Parry CM, Crump JA, Rosa V, Jenney A, Naidu R, Mulholland K, Strugnell RA. A retrospective study of patients with blood culture-confirmed typhoid fever in Fiji during 2014–2015: epidemiology, clinical features, treatment and outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(12):764-70.
23. Sharestha SK, Basnet S. Antibiotic sensitivity pattern in culture positive typhoid fever cases isolated at Patan Hospital. *Juorna of Pathology of Nepal*. 2019;9(1):1450-2.
24. Wani NA, Kannaiyan J, Paulraj B Veeramani V. The drug changing sensitivity and resistance pattern of different antibiotics and their minimum inhibitory concentration against *Salmonella*. *Juorna of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(3):171-7.
25. Sattar A, Kaleem F, Muhammad S, Iqbal F, Zia MQ, Anwar R. Current trends in antimicrobial susceptibility pattern of *Salmonella typhi* and paratyphi. *Rawal Medical Juorna*. 2020;45(2):291-4.
26. Brainard J, D'hondt R., Ali E, Baudot Y, Patigny F, Lambert V, et al. Typhoid fever outbreak in the Democratic Republic of Congo: Case control and ecological study. *PLOS Neglected Tropical Disease*. 2018;12(10):-.
27. WHO. Typhoid fever. 2019. 2019 Des 9 [cited 2019 Des 22]. Available from: <https://www.google.com/search?q=google+tranlite&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:en-US:official&client=firefox-a&channel=fflb>

28. Kumar Y, Sharma A, Mani KR. Characterization of antimicrobial resistance markers & their stability in *Salmonella enterica* serovar Typhi. Indian J Med Res. 2017;146(1):9–14.
29. Qamar FN, Yosafzai MT, Sultana S, Baig A, Shakoor S, Hirani F, et al. A retrospective study of laboratory-base enteric fever surveillance, Pakistan, 2012-2014. J Infeksi Dis. 2018;2018(4):201-205.
30. Lee CJ, Su LH, Huang YC, Chiu CH. First isolation of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2013;46(6):469-73.
31. Dingfeng, Zhang D, Song Q. Expansion of *Salmonella typhi* clonal lineages with ampicillin resistance and reduced ciprofloxacin susceptibility in Eastern Cina. Infect Drug Resist. 2019;12:2215-21.