
Pola Resistensi *Salmonella Enterica* Serotipe *Typhi*, Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS, Tahun 2006–2010

Anggraini Alam

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Peningkatan kejadian resistensi *Salmonella enterica serotype typhi* (*S. typhi*) terhadap berbagai antibiotik telah banyak dilaporkan. Tanpa mengenal pola kepekaan kuman tersebut di suatu rumah sakit akan menimbulkan peningkatan mortalitas dan morbiditas akibat *S. typhi*.

Tujuan. Mengetahui pola kepekaan *S. typhi* terhadap kloramfenikol, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefoperazon, meropenem, imipenem, dan siprofloksasin.

Metode. Merupakan penelitian observasional deskriptif berdasarkan data rekam medis pasien didiagnosis demam tifoid anak (0–14 tahun) sejak 1 Januari 2006 - 31 Desember 2010. Semua hasil kultur *S. typhi* positif dari darah, urin, feses, atau cairan serebrospinalis dilakukan uji kepekaan dan resistensi terhadap berbagai jenis antibiotik, dengan metoda difusi cakram (tahun 2006-2009) dan metoda *v-tech radiometric* (tahun 2010).

Hasil. Kultur *S. typhi* ditemukan 15,8% dari seluruh spesimen dari 216 pasien demam tifoid. Selama tahun 2006–2010, *S. typhi* menunjukkan sensitivitas yang baik terhadap berbagai jenis antibiotik. Antibiotik lini pertama (kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol) 92–100%, seftriakson, sefotaksim, dan sefoperazon 95,7%–100%, seftazidim 81,8%–100%, meropenem 100%, imipenem 94,7%–100%, serta siprofloksasin 100%.

Kesimpulan. Sejak tahun 2006 sampai 2010 tidak terjadi peningkatan kejadian resistensi antibiotik dari *S. typhi*. Kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol, masih menunjukkan sensitivitas yang tinggi sehingga dapat dipakai sebagai terapi lini pertama demam tifoid. **Sari Pediatri** 2011;12(5):296-301.

Kata kunci: antibiotik, demam tifoid, resistensi, sensitivitas

Alamat korespondensi:

Dr. Anggraini Alam, Sp.A. Divisi Infeksi dan penyakit tropis Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Jl. Pasteur 38. Telp.: 022-2034426, Fax. 022-2035957

Demam tifoid adalah infeksi sistemik akibat *Salmonella enterica serotype typhi* (*S. typhi*). Pada tahun 2004 *S. typhi* diperkirakan menginfeksi 21,7 juta orang dan menyebabkan 217.000 kematian di seluruh dunia. Insidensi tinggi demam tifoid (>100 kasus/100.000

populasi/tahun) ditemukan di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Selatan, sebanyak 80% kasus berasal dari area kumuh di Bangladesh, Cina, India, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan, dan Vietnam.¹ Insidens demam tifoid di Indonesia pada usia masing-masing adalah 0–1, 2–4, 5–15, dan rata-rata adalah 0,0/100.000, 148,7/100.000, 180,3/100.000, dan 81,7/100.000 kasus.^{2,3} Di Jawa Barat, prevalensi demam tifoid menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2009 adalah 2,14 per 1.000 atau menempati urutan kedua setelah pneumonia.⁴

Di Indonesia, demam tifoid merupakan penyakit yang sangat populer baik di kalangan petugas medis bahkan oleh masyarakat awam, sehingga apabila seorang anak mengeluh demam maka antibiotik akan menjadi pilihan untuk mengobatinya. Penggunaan berbagai jenis antibiotik secara luas yang tidak tepat, akibat mudahnya mendapatkan obat tersebut di masyarakat, akan menimbulkan peningkatan kejadian bakteri yang resisten terhadap antibiotik (ABRB *antibiotic resistant bacteria*), termasuk *S. typhi*.⁵

Antibiotik pertama untuk mengobati demam tifoid adalah kloramfenikol, digunakan pada tahun 1948 dan selanjutnya menjadi terapi pilihan sampai tiga dekade di samping ampisilin dan trimetoprim-sulfametoksazol.^{6,7} Laporan pertama mengenai resistensi *S. typhi* terhadap kloramfenikol pada tahun 1974,⁸ duapuluh tahun kemudian dilaporkan resistensi *S. typhi* terhadap kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol, atau dikenal sebagai MDR (*multiple drug resistance*) *S. typhi*.⁹ Saat ini peningkatan resistensi *S. typhi* terhadap terapi lini kedua yaitu sefalosporin generasi ke-3 dan golongan kuinolon juga telah banyak dilaporkan.^{5,10-12} Kondisi tersebut dapat menimbulkan peningkatan mortalitas dan morbiditas akibat demam tifoid, sehingga dalam tata laksana diperlukan pengenalan pola kepekaan *Salmonella enterica* serotipe *typhi* dari setiap rumah sakit.

Metode

Penelitian observasional deskriptif berdasarkan data rekam medis pasien demam tifoid anak usia 0–14 tahun yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin, sejak 1 Januari tahun 2006 sampai dengan 31 Desember 2010. Semua hasil kultur *S. typhi* positif dari darah, urin, feses, maupun cairan serebrospinal dilakukan uji kepekaan dan resistensi terhadap berbagai jenis

antibiotik, dengan metoda difusi cakram (tahun 2006–2009) dan metoda *v-tech radiometric* (tahun 2010). Pemeriksaan uji kepekaan dan resistensi antibiotik menggunakan berbagai jenis antibiotik, yaitu kloramfenikol, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefoperazon, sefoperazon-sulbaktam, meropenem, imipenem, dan siprofloksasin. Penentuan *minimum inhibitory concentrations* (MIC) pada metoda cakram diskus dilakukan dengan metoda modifikasi Kirby-Bauer.¹³

Hasil

Jumlah seluruh pasien rawat di bangsal anak RSUP Dr. Hasan Sadikin sejak tahun 2006 sampai 2010, 25.106 pasien. Pasien demam tifoid 1.363 (5,4%) pasien atau prevalensi 8,8 per 1.000 kasus. Dan hasil isolasi *S. typhi* positif dari spesimen 216 (15,8%). Seluruh kultur *S. typhi* positif berasal dari spesimen darah dan dua di antaranya menunjukkan hasil positif dari cairan serebrospinal (9,3%), namun tidak ada satupun ditemukan pertumbuhan *S. typhi* dari spesimen urin dan feses.

Hasil kultur *S. typhi* positif sejak tahun 2006 sampai 2010 berturut-turut 64/269 (23,8%) kasus, 57/282 (20,2%), 28/257 (10,9%), 37/333 (11,1%), dan 30/222 (13,5%). Terdapat dua pasien meningitis tifosa dengan hasil kultur cairan serebrospinal dan kultur darah positif *S. typhi*.

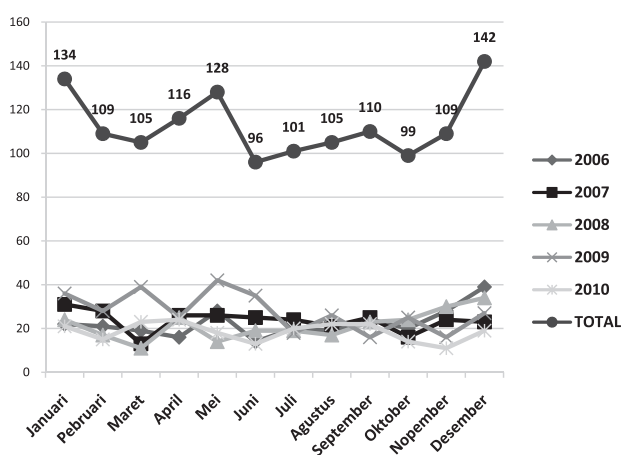
Kasus demam tifoid lebih dominan pada anak kelompok usia 5–14 tahun, yaitu 160 (74,1%) pasien. Tidak pernah ditemukan hasil kultur positif *S. typhi* pada pasien usia 0–1 bulan.

Tabel 1. Distribusi pasien anak dengan kultur *S. typhi* positif menurut umur dan jenis kelamin

Tahun	1 bulan - <5 tahun		5 - <14 tahun		Jumlah
	L (n=24)	P (n=32)	L (n=82)	P (n=78)	
2006	8	8	26	22	64
2007	6	9	19	23	57
2008	3	8	6	11	28
2009	4	4	22	7	37
2010	3	3	9	15	30
Jumlah	24	32	82	78	

Gambar 2 memperlihatkan kecenderungan peningkatan pasien demam tifoid anak yang memerlukan perawatan pada periode Desember sampai Januari.

Kasus berat dengan komplikasi yang terjadi pada pasien dengan kultur *S. typhi* positif, adalah pasien tifoid ensefalopati (42), syok septik (4), perforasi (3), perdarahan gastrointestinal (2), meningitis tifosa (2), ensefalitis tifosa (1), hepatitis tifosa (1), dan miokarditis (8). Tiga pasien meninggal akibat syok septik pada tifoid ensefalopati (1 pasien) dan perforasi (2 pasien).



Gambar 1. Jumlah pasien demam tifoid pada rawat inap

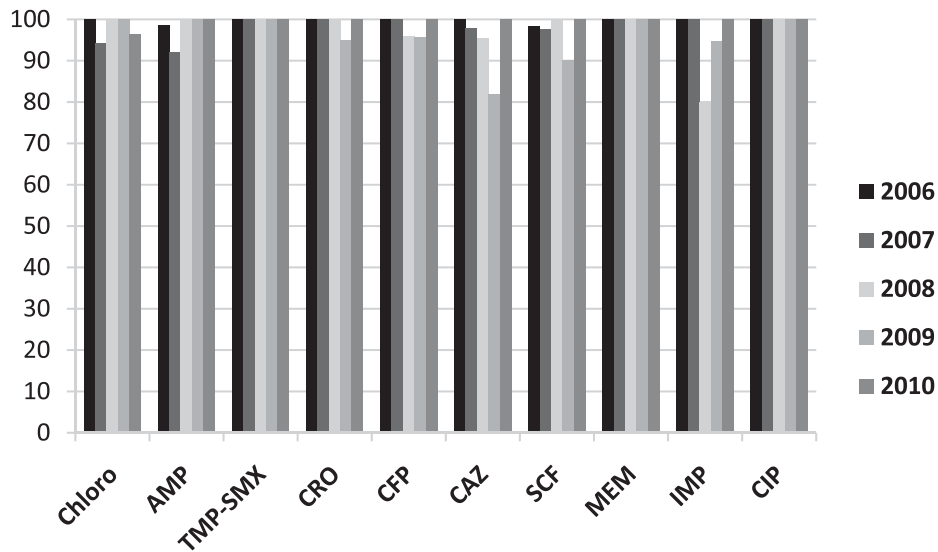
Tabel 2 dan 3 memperlihatkan uji sensitivitas antibiotik lini pertama (kloramfenikol, ampicilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol) terhadap *S. typhi* antara tahun 2006–2010 berkisar antara 92%–100%. Golongan sefalosporin, yaitu seftriakson, sefotaksim, dan sefoperazon 95,7%–100%, sedangkan seftazidim antara 81,8%–100%. Meropenem 100% dan imipenem 94,7%–100%. Golongan kuinolon, siprofloksasin 100% sensitif terhadap *S. typhi*.

Terhadap antibiotik lini pertama, terdapat 4 (2,3%) hasil kultur *S. typhi* resisten terhadap kloramfenikol, 5 (2,6%) terhadap ampicilin, sedangkan seluruh antibiotik sensitif terhadap trimetoprim-sulfametoksazol. Resistensi ampicilin-sulbaktam dan amoksisilin terhadap *S. typhi* berturut-turut ditemukan pada 2 (2,6%) dan 8 (4,5%). Di antara antibiotik golongan sefalosforin, resistens terhadap seftriakson 1 (5,6%), sefotaksim 2 (1,5%), seftazidim 4 (2,4%), dan sefoperazon 2 (1,3%). Tidak ada satu pun kultur *S. typhi* resisten terhadap meropenem, sedangkan golongan karbapenem lain, yaitu imipenem 2 (3,3%). Tidak tampak adanya kecenderungan peningkatan resistensi berbagai antibiotik terhadap *S. typhi* sebagaimana tertera pada Gambar 2, sejak tahun 2006 sampai 2010.

Tidak tampak adanya kecenderungan peningkatan resistensi antibiotik terhadap *S. typhi* sejak tahun 2006 sampai 2010 (Gambar 2).

Tabel 2. Pola kepekaan antibiotik terhadap *S. typhi* tahun 2006–2010

Antibiotik	Zona i nhibisi (mm)	Konsentrasi (µg)	Sensitivitas									
			2006		2007		2008		2009		2010	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kloramfenikol	≥18	30	62	100	50	94,3	28	100	22	100	28	96,5
Ampisilin	≥17	10	64	98,5	46	92	25	100	27	100	28	100
Ampisilin- sulbaktam	≥15	10	7	100	19	95	27	96,4	22	100	3	100
Amoksisilin	≥17	10	64	97	39	86,7	28	100	20	100	27	100
Trimetoprim-sulfametoksazol	≥16	1,25/23,75	62	100	50	100	24	100	23	100	27	100
Seftriakson	≥23	30	50	100	55	100	28	100	20	95	27	100
Sefotaksim	≥26	30	51	100	6	100	25	96	22	95,7	26	100
Seftazidim	≥21	30	62	100	47	97,9	21	95,5	9	81,8	27	100
Sefoperazon	≥18	75	62	98,4	62	97,7	17	100	9	90	7	100
Sefoperazon- sulbaktam			62	98,4	42	97,7	13	100	25	100	7	100
Meropenem	≥16	10	57	100	28	100	4	100	20	100	17	100
Imipenem	≥16	10	5	100	28	100	4	80	18	94,7	5	100
Siprofloksasin	≥21	5	6	100	7	100	28	100	22	100	23	100



Gambar 2. Pola sensitivitas *S. typhi* terhadap berbagai antibiotik tahun 2006–2010
 Keterangan: Chloro: kloramfenikol; APM: ampisilin; TMP-SMX: trimetoprim-sulfame-
 toksazol; CRO: seftriakson; CFP: sefotaksim; CAZ: seftazidim; SCF: sefoperazon; MEM:
 meropenem; IMP: imipenem; CIP: siprofloksasin

Tabel 3. Pola resistensi antibiotik terhadap *S. typhi* tahun 2006–2010

Antibiotik	Resistensi									
	2006		2007		2008		2009		2010	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kloramfenikol	0	0	3	5,7	0	0	0	0	1	3,5
Ampisilin	1	1,5	4	8	0	0	0	0	0	0
Ampisilin- sulfaktam	0	0	1	5	1	3,6	0	0	0	0
Amoksisilin	2	3	6	13,3	0	0	0	0	0	0
TMP-SMT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Seftriakson	0	0	0	0	0	0	1	4,8	0	0
Sefotaksim	0	0	0	0	1	3,8	1	4,3	0	0
Seftazidim	0	0	1	2	1	4,5	2	18,2	0	0
Sefoperazon	1	1,6	0	0	0	0	1	10	0	0
Sefoperazon- sulfaktam	1	1,6	1	2,3	0	0	0	0	0	0
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Imipenem	0	0	0	0	1	20	1	5,3	0	0
Siprofloksasin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pembahasan

Demam tifoid merupakan penyakit endemis, banyak dijumpai di masyarakat dan terkait dengan sanitasi makanan/minuman serta higiene tangan yang buruk, sehingga anak usia 5-<4 tahun lebih rentan akibat seringnya jajan di lingkungan sekitar, sebagaimana terlihat dari banyaknya kelompok usia tersebut yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin.¹⁴ Distribusi kasus demam tifoid tinggi pada bulan Desember dan Januari, bulan dengan curah hujan yang tinggi yang menyebabkan air kotor meluap dan mempengaruhi kebersihan lingkungan. Temuan ini berbeda dengan hasil penelitian di India yang menunjukkan peningkatan kasus demam tifoid pada musim kemarau, akibat berkurangnya suplai air bersih.¹⁵ Hasil kultur *S. typhi* sejak tahun 2006–2010 rata-rata 15,8% dari seluruh spesimen yang dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin dengan diagnosis kerja demam tifoid. Rendahnya hasil kultur positif *S. typhi* bila dibandingkan dengan jumlah pasien dengan diagnosis kerja demam tifoid, mungkin disebabkan *overdiagnosis* demam tifoid oleh petugas kesehatan pada pasien anak dengan keluhan demam lebih dari 5 hari, pengambilan kultur yang kurang tepat, atau anak telah mendapat antibiotik sebelumnya.

Mudahnya akses untuk memperoleh antibiotik menyebabkan pemakaian antimikroba menjadi hal yang umum dilakukan oleh masyarakat untuk mengobati dirinya, sehingga sangat mungkin penggunaan antibiotik menjadi tidak tepat indikasi, dosis, waktu, maupun jenis. Kondisi seperti ini meningkatkan kekhawatiran terjadinya resistensi terhadap lini pertama antibiotik untuk *S. typhi*. Namun demikian, temuan penelitian kami membuktikan bahwa organisme *S. typhi* sebagai penyebab demam tifoid anak, ternyata sejak tahun 2006 sampai 2010 masih sensitif terhadap kloramfenikol, ampicilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol, serta berbagai jenis antibiotik lainnya. Gambaran ini serupa dengan hasil penelitian di Jakarta Utara yang memperlihatkan suseptibilitas *S. typhi* terhadap lini pertama antibiotik, seftriakson, siprofloksasin, dan asam nalidiksat.² Berdasarkan hasil penelitian resistensi, rumah sakit akan terbantu dalam penyusunan pedoman pelayanan minimal terkini dan dalam penyediaan antibiotik untuk pasien demam tifoid.

Seftriakson merupakan golongan sefalosporin generasi ketiga yang paling sensitif untuk *S. typhi* bila

dibandingkan dengan sefotaksim, seftazidim, dan sefoperazon. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil di Jakarta, yang menggunakan seftriakson intravena sebagai salah satu terapi pilihan untuk demam tifoid pada anak.¹⁶ Golongan sefalosporin generasi ketiga lain, yaitu sefiksik dengan pemberian oral memperlihatkan efikasi yang baik untuk pengobatan demam tifoid dan angka penyembuhannya sebesar 84%.¹⁷

Kehati-hatian terhadap kejadian MDR *S. typhi* dan resistensi terhadap asam nalidiksat tetap diperlukan apabila pasien terjangkit demam tifoid saat berkunjung ke negara Asia Selatan, yaitu India, Pakistan, Bangladesh, atau Kenya, dan Viet Nam,^{2,3,5,11,12,18,19} sesuai panduan, digunakan sefalosporin generasi ketiga untuk terapi inisial.^{18,19}

Kematian 3 pasien, dengan hasil kultur *S. typhi* yang masih sensitif terhadap berbagai antibiotik, adalah akibat komplikasi yaitu terjadi syok septik pada dua kasus tifoid ensefalopati satu kasus dan perforasi yang mengalami keterlambatan penanganan di rumah sakit.

Kesimpulan

Pola kepekaan *S. typhi* di tiap rumah sakit diperlukan untuk pemilihan antibiotik, dalam upaya mengurangi mortalitas dan morbiditas akibat demam tifoid. Dari tahun 2006 sampai 2010 tidak terjadi peningkatan kejadian resistensi antibiotik dari *S. typhi*. Kloramfenikol, ampicilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol, masih menunjukkan sensitifitas yang tinggi sehingga dapat dipakai sebagai terapi lini pertama demam tifoid.

Daftar pustaka

1. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull WHO 2004;82:346-53.
2. Ochiai RL, Acosta CJ, Danavaro-Holliday MC, Galindo CM, von Seidlein L, Clemens JD, dkk. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. Bull WHO 2008;86:260-8.
3. Kothari A, Pruthi A, Chugh TD. The burden of enteric fever. J Infect Dev Ctries 2008; 2: 253-9.
4. Riset Kesehatan Dasar. Data demam tifoid. Kementerian Kesehatan RI 2009.
5. Kariuki S, Revathi G, Kiiru J, Holt KE, Kingsley RA, Dougan G. Typhoid in Kenya Is Associated with a Dominant

- Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi Haplotype That Is Also Widespread in Southeast Asia. *J Clin Microb* 2010;48:2171-6.
6. Robertson RP, Wahab MF, Raasch FO. Evaluation of chloramphenicol and ampicillin in *Salmonella enteric* fever. *NEJM* 1968;278:171-6.
 7. Butler T, Rumans L, Arnold K. Response of typhoid fever by chloramphenicol-susceptible and chloramphenicol-resistant strains of *Salmonella typhi* to treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev in Infect Dis* 1982;4:551-61.
 8. Lampe RM, Masuwan P, Duangmani C. Chloramphenicol resistant typhoid. *Lancet* 1974;1:623-8.
 9. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin infect dis* 2010; 50:241-6.
 10. Dolecek C, La TTP, Rang NN, Chinh NT, Hien TT, Farrar J, dkk. A multi-center randomized controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam. *PLoS One*. 2008; 3(5):e2188 (diunduh 2 Januari 2010). Didapat dari: www.plosone.org.
 11. Kumar Y, Sharma A, Mani KR. High level of resistance to nalidixic acid in *Salmonella enteric* serovar *Typhi* in Central India. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3:467-9.
 12. Dong B, Yang J, Wang X, Xu Z, Jodar L, Clemens JD, dkk. Trends and disease burden of enteric fever in Guanxi province, China, 1994-2004. *Bull WHO*. 2010;88:689-96.
 13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Edisi ke-17. NCCLS Document M2-A7, M100-S10. International Supplement. Pennsylvania: NCCLS Press; 2007.
 14. Cleary TG. Enteric fever. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke-17. Philadelphia: Saunders; 2004.h.916-9.
 15. Kumar S, rizvi M, Berry N. Rising prevalence of enteric fever due to multidrug resistant *Salmonella*: an epidemiological study. *J Med Microbiol* 2008;57:1247-50.
 16. Sidabutar S, Satari HI. Pilihan terapi empiris demam tifoid pada anak: kloramfenikol atau seftriakson. *Sari Pediatri* 2010;11:434-9.
 17. Hadinegoro SRS, Tumbelaka AR, Satari HI. Pengobatan cefixime pada demam tifoid anak. *Sari Pediatri* 2001; 2:182-7.
 18. Pai H, Byeon JH, Yu S, Lee BK, Kim S. *Salmonella enteric* serovar *Typhi* strains cultured in Korea containing a multidrug resistance class 1 integron. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2006-8.
 19. Dutta S, Sur D, Manna B, Bhattacharya SK, Deen JL, Clemens JD. Rollback of *Salmonella enterica* serotype *Typhi* resistance to chloramphenicol and other antimicrobials in Kolkata, India. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1662-3.