

## Sensitivitas *Salmonella thypi* Penyebab Demam Tifoid terhadap Beberapa Antibiotik

Jhons Fatriyadi Suwandi<sup>1</sup>, Jefri Sandika<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Demam tifoid adalah penyakit demam enterik yang disebabkan *Salmonella* sp. terutama *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*. Selain menggunakan kloramfenikol sebagai drug of choice, banyak pula antibiotik lain yang digunakan untuk menyembuhannya. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional menyebabkan peningkatan resistensi bakteri. Penelitian ini bermaksud mengetahui sensitivitas *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* terhadap beberapa antibiotik pilihan yang banyak digunakan di Indonesia dengan tujuan memberi informasi pola resistensi guna terapi empiris. *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* didapat dari penderita demam tifoid di Rumah Sakit Immanuel Bandung tahun 2004–2007, dan dilakukan uji resistensi dengan metode difusi cakram menurut Kirby Bauer dengan standar NCCLS. Antibiotik uji terdiri dari amoksikillin, amoksikillin-asam klavulanat, kloramfenikol, siprofloksasin, seftriksin, trimetoprim, dan trimetoprim-sulfametoksazol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa golongan penisilin yaitu amoksikillin dan gabungan amoksikillin-asam klavulanat memberikan sensitivitas terhadap *Salmonella* sp. yang masi tinggi 99,36–99,68%. Kloramfenikol yang selama ini masih dipertahankan sebagai drug of choice masih sensitif 99,05% walaupun ternyata ada 3 sampel (0,95%) resisten. Karenanya sensitivitas tidak mencapai 100% berarti tidak mengkin kurang lebih 8% resisten, itu sebabnya walaupun data ini dapat digunakan sebagai terapi empiris, disarankan untuk melakukantes resistensi pada *Salmonella* sp. penyebab demam tifoid guna terapi antibiotik yang rasional dan tepat guna. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa *S. typhi* dan *S. paratyphi* masih sensitif terhadap antibiotik kuji.

**Kata kunci:** Sensitivitas, *Salmonella thypi*, antibiotik

## Sensitivity Test of *Salmonella thypias* causative of Typhoid Fever to Several Antibiotics

### Abstract

Typhoid fever is an enteric fever caused by *Salmonella* sp. especially *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi*. Various antibiotics used for therapy beside *chloramphenicol* as *drug of choice*. Non rational use of antibiotics may result in increasing of resistance in bacteria. The aim of the researcher is to know the sensitivity of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* to some antibiotics. The purpose is to gather information about antibiotics which are still effective for typhoid fever and enteric therapy. *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* strain from positive cultures diagnosed typhoid fever patients at Immanuel Hospital Bandung during 2004–2007. The method of resistance is Kirby Bauer's disk diffusion assay with NCCLS standard. The disk antibiotics used are amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, chloramphenicol, ciprofloxacin, ceftriaxone, trimethoprim, and trimethoprim-sulfamethoxazole. The result showed penicillin group, amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid had 96.3–99.68% sensitive against *Salmonella* sp. Sensitivity of *chloramphenicol* as drug of choice of typhoid fever still 99.05%. Since the sensitivity less than 100%, it means there was about 8% resistance. That's why even though this data can be used as empirical therapy, the writer suggests to do sensitivity test to *Salmonella* sp. that caused typhoid to get rationally and an effective treatment. From the result, it's concluded that *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* are still sensitive to all that antibiotics.

**Keywords:** Sensitivity, *Salmonella thypi*, antibiotic

Korespondensi: Jefri Sandika alamat Jln. cengkeh 01 No 42 Gedung Meneng Rajabasa Bandar Lampung Hp 082186589811 email jefrisandika87@gmail.com

### Pendahuluan

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar tidak saja di Indonesia, tapi juga di seluruh dunia. Virus dan bakteri adalah faktor utama dalam menyebabkan penyakit infeksi.<sup>1</sup> Penyakit infeksi bakteri yang sering menyebabkan penyakit pada manusia adalah penyakit yang

disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* seperti penyakit demam tifoid, enterokolitis dan dapat terjadi bekteremia dengan lesi fokal.<sup>1,2</sup>

Penyakit demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik dan salah satu dari *foodborne disease* yang banyak ditemukan di semua Negara. Demam tifoid juga dikenali

sebagai *Typhus abdominalis*, *Typhoid fever* dan *Enteric Fever*. Di Indonesia, penyakit infeksi ini tergolong penyakit endemik yang didapat sepanjang tahun. Tercatat angka insidensi mencapai 358/100.000 penduduk/tahun di daerah pedesaan dan 760-810/100.000 penduduk/tahun di daerah perkotaan atau sekitar 600.000 dan 1,5 juta kasus per tahun dengan angka kematian kasus sebesar 1,6-3%.<sup>1,2,3</sup>

## Isi

Demam tifoid masih merupakan salah satu penyebab penting morbiditas dan mortalitas diseluruh dunia, terutama di daerah endemik seperti Meksiko, Amerika Latin, Asia, dan India.<sup>1</sup>

Angka kejadian demam tifoid yang tertinggi terdapat pada golongan umur 3-19 tahun, pada golongan yang terdiri dari anak-anak usia sekolah. Hal ini secara tidak langsung akan mempengaruhi prestasi belajar, karena apabila seorang anak menderita penyakit tersebut akan kehilangan kurang lebih 2-4 minggu karena tidak mengikuti pelajaran. Sebagian besar pasien demam tifoid dapat diobati di rumah dengan tirah baring, pemenuhan kebutuhan cairan, nutrisi, pemberian antibiotik, antipiretik dan steroid. Sedangkan untuk kasus berat harus di rawat di rumah sakit agar pemenuhan cairan, elektrolit serta nutrisi disamping obsevasi kemungkinan timbul penyulit dapat dilakukan dengan seksama.

Pada kasus demam tifoid terapi yang biasanya di berikan berupa antibiotik. Idealnya antibiotik yang dipakai sebagai pengobatan demam tifoid harus memiliki sifat yaitu, dapat ditoleransi oleh pasien, dapat mencapai kadar tinggi pada usus, dan memiliki spektrum yang terbatas untuk beberapa mikrobakteri.<sup>4</sup> Beberapa antibiotik yang biasa digunakan adalah kloramfenikol, amoksisilin, siprofloxasin, gentamisin, dan kotrimoksazol. Antibiotik yang saat ini yang masih banyak digunakan dalam pengobatan demam tifoid adalah kloramfenikol, amoksisilin, siprofloxasin, dankotrimoksazol.<sup>4</sup>

Kloramfenikol masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan demam tifoid karena efektif, murah, mudah didapat, dan dapat diberikan secara oral. Selain itu kandungan kloramfenikol dapat menghambat

sintesis protein kuman pada enzim peptidil transferase yang berperan sebagai katalisator untuk membentuk ikatan-ikatan peptida pada proses sintesis protein kuman.<sup>8</sup> Selain kloramfenikol obat amoksisilin, siprofloxasin, dan kotrimoksazol sangat dianjurkan untuk demam tifoid karena relatif murah, lebih toleran dan lebih cepat menimbulkan efek yang baik pada pasien demam tifoid.<sup>5</sup>

Karena sifat kerja amoksisilin adalah mencegah pembentukan membran sel bakteri sehingga semua materi genetik yang ada di dalamnya terurai keluar dan menyebabkan bakteri mati, Siprofloxasin juga dapat bekerja sinergis dengan β-laktam seperti amoksisilin, serta kotrimoksazol merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif yang berfungsi mereduksi dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat.<sup>5</sup>

Penggunaan antibiotika secara benar dan rasional memang harus diberikan. Rasional di sini maksudnya adalah harus sesuai dengan indikasi penyakitnya, sesuai dosisnya, sesuai cara pemberiannya dan tetap memperhatikan efek sampingnya. Sehingga diharapkan masyarakat menjadi rasional dan tidak berlebihan dalam menggunakan antibiotika sesuai dengan badan kesehatan dunia (WHO).<sup>5</sup>

Penggunaan antibiotik yang tidak rasional menyebabkan peningkatan bakteri yang resisten terhadap antibiotik seperti kloramfenikol, amoksisilin, siprofloxasin, dankotrimoksazol. Resistensi pada bakteri *Salmonella typhi* untuk kloramfenikol dilaporkan pertama kali terjadi di Inggris tahun 1950 dan di India tahun 1972.<sup>6</sup>

Resistensi tersebut ternyata diikuti oleh antibiotik yang lain, *Salmonella typhi* yang resisten terhadap amoksisilin dilaporkan pertama kali di Meksiko tahun 1973. Pada perkembangan selanjutnya, beberapa negara melaporkan adanya strain *Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik yang lazim digunakan yaitu amoksisilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol dinamai strain multi drug resistance (MDR) *Salmonella typhi*. Thailand (1984) merupakan negara yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid, selanjutnya diikuti oleh negara lain.<sup>4,6</sup>

Penelitian di India tahun 2001 pada pasien demam tifoid, ditemukan adanya resistensi *Salmonella typhi* pada amoksisilin,

kloramfenikol, ampicilin dan kotrimoksazol.<sup>6,7</sup>

Tabel 1. Tes Sensitivitas dari 317 Sampel *Salmonella sp.* Terhadap Antibiotik Uji

Antibiotik Uji	Sensitif	%	Resisten	%
Amoksisillin	27	99,36	2	0,64
Amoksisilin-asam klavulanat	29	99,68	1	0,32
Kloramfenikol	26	99,05	3	0,95
Siprofloksasin	19	95,89	13	4,11
Seftriakson	24	98,11	6	1,89
Trimetoprim	18	93,05	22	6,95
Trimetoprim-sulfametoksazol	17	92,11	25	7,89

Hasil penelitian ini didapatkan perbandingan *Salmonella typhi* dari 30 sampel adalah 274:43 atau 6,37:1.

Dari Tabel dapat dilihat bahwa terhadap semua antibiotik uji sudah didapatkan sampel yang resisten. Golongan penisilin yaitu amoksisillin dan gabungan amoksisilin-asam klavulanat memberikan sensitivitas yang masih tinggi 99,36-99,68%, tapi ditemukan tiga sampel (0,32-0,64%) yang resisten. Kloramfenikol yang selama ini masih dipertahankan sebagai drug of choice masih sensitif 99,05%, walaupun ternyata ada tiga sampel (0,95%) resisten. Golongan kuinolon yang digunakan sebagai antibiotik juga yaitu siprofloksasin menunjukkan sensitivitas 95,89% dan ditemukan 13 sampel (4,11%) yang resisten. Golongan sefaloспорin dipilih seftriakson sebagai antibiotic uji memperlihatkan sensitivitas 98,11% dan resisten 1,89%. Golongan sulfayang masih sering digunakan sebagai pilihan terapi demam tifoid, trimetoprim dan gabungan trimethoprim dengan sulfametoksazol memberikan sensitivitas yang paling rendah dibandingkan dengan antibiotic lainnya yaitu 93,05 dan 92,11%, serta 22-25 sampel (6,95-7,89%) resisten.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa *Salmonella typhi* masih sensitif terhadap beberapa antibiotik pilihan, yaitu amoksisillin, amoksisilin-asam klavulanat, kloramfenikol, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim, dan trimethoprim-sulfametoksazol (92,11-99,68%) sesuai dengan anjuran Katzung.<sup>14</sup> Terdapat *Salmonellatyphi* dan *Salmonellaparatyphi* (0,32-7,89%) yang resisten terhadap amoksisillin, amoksisilin-asam klavulanat, kloramfenikol, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim, dan trimetoprim-sulfametoksazol. Dari 30 sampel penelitian ini perlu menjadi perhatian bahwa hal ini perlu menjadi perhatian

penggunaan antibiotic untuk terapi demam tifoid secara benar dan rasional agar tidak mempersepat resistensi.

### Ringkasan

*Salmonella typhi* merupakan bakteri batang gram negatif dan tidak membentuk spora, serta memiliki kapsul. Bakteri ini juga bersifat fakultatif, dan sering disebut sebagai facultative intra-cellular parasites. Dinding selnya terdiri atas murein, lipoprotein, fosfolipid, protein, dan lipopolisakarida (LPS) dan tersusun sebagai lapisan-lapisan.<sup>7</sup> Ukuran panjangnya bervariasi, dan sebagian besar memiliki peritrichous flagella sehingga bersifat motil. *Salmonella typhi* membentuk asam dan gas dari glukosa dan mannosa. Organisme ini juga menghasilkan gas H2S, namun hanya sedikit.<sup>7</sup>

*Salmonella typhi* masuk kedalam tubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi kuman. Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan berkembang biak. Bila respon imunitas humorai mukosa IgA usus kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel dan selanjutnya ke lamina propria. Di lamina propria 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 Peyer ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterik. Selanjutnya melalui duktus torasikus kuman yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakteremia pertama yang asimptomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limpa. Di organ-organ ini kuman meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak diluar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi yang mengakibatkan bakteremia yang kedua kalinya.<sup>7,8</sup>

Kemampuan suatu bakteri patogen untuk menyebabkan infeksi dipengaruhi oleh faktor virulensi yang dimilikinya. Faktor virulensi yang terlibat dalam patogenitas *Salmonella typhi* meliputi lipopolisakarida (LPS) dan pili (Cogan dan Humphrey, 2008). *Salmonella* mengandung kompleks lipopolisakarida (LPS) yang berfungsi sebagai endotoksin dan terletak pada lapisan luar dari tubuh bakteri *Salmonella thypi*. Antigen ini bersifat hidofilik, tahan terhadap pemanasan suhu 100°C selama 2-5 jam dan tahan alkohol 96 % dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C tetapi tidak tahan terhadap formaldehid. Endotoksin dapat merangsang pelepasan zat pirogen dari sel-sel makrofag dan sel-sel polimorfonuklear (PMN) sehingga mengakibatkan demam.<sup>9</sup>

Berdasarkan mekanisme kerjanya antibiotik dapat dibagi dalam 5 kategori yaitu :

1. Antibiotik yang menghambat metabolisme sel mikroba, termasuk dalam golongan ini adalah kotrimoksazol, sulfonamida, trimetropim, asam paraaminosilat (PAS) dan sulfon.
2. Antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel mikroba, termasuk dalam kelompok ini adalah penisilin, sefalosporin, basitrasin, vankomisin, dan sikloserin.
3. Antibiotik yang mengganggu keutuhan membran sel mikroba, termasuk dalam kelompok ini adalah polimiksin, golongan polien.
4. Antibiotik yang menghambat sintesis protein sel mikroba, termasuk dalam kelompok ini adalah golongan aminoglikosida, makrolida, linkomisin, tetrasiklin dan kloramfenikol.
5. Antibiotik yang menghambat sintesis asam nukleat sel mikroba, termasuk dalam kelompok ini adalah rifampisin, dan golongan kuinolon.

Bakteri dapat bersifat resisten terhadap antibiotik karena adanya mutasi kromosom ataupun karena pertukaran material genetik melalui transformasi, transduksi dan konjugasi melalui plasmid. Peningkatan atau kesalahan penggunaan antibiotik dalam bidang klinik, penggunaan antibiotik dalam bidang molekular, dan penambahan antibiotik pada pakan ternak juga dapat menyebabkan bakteri bersifat resisten terhadap antibiotic.<sup>9</sup>

Berkembangnya resistensi antibiotik disebabkan

beberapa faktor, antara lain :

1. Penggunaan antimikroba yang sering. Terlepas dari penggunaannya rasional atau tidak, antibiotik yang sering digunakan biasanya akan berkurang aktivitasnya.
2. Penggunaan antimikroba yang irrasional. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antimikroba yang irrasional, terutama di rumah sakit, merupakan faktor penting yang memudahkan berkembangnya resistensi kuman.
3. Penggunaan antimikroba baru yang berlebihan. Beberapa contoh antimikroba yang relatif cepat hilang efektifitasnya setelah dipanaskan karena masalah resistensi ialah siprofloksasin dan kotrimoksazol.
4. Penggunaan antimikroba untuk jangka waktu lama. Pemberian antimikroba dalam waktu lama memberi kesempatan bertumbuhnya kuman yang lebih resisten.
5. Penggunaan antimikroba untuk ternak. Kadar antibiotik yang rendah pada ternak memudahkan tumbuhnya kuman-kuman yang resisten.<sup>10</sup>

Mikroorganisme dapat memperlihatkan resistensi terhadap obat-obatan melalui berbagai mekanisme. suatu bakteri dapat menjadi resisten terhadap suatu antibiotik diakibatkan.<sup>11</sup> :

- a. Produksi enzim yang dapat menginaktivasi obat.  
Strain resisten dari bakteri gram positif maupun gram negatif menghasilkan kloramfenikolasetil-transferase yang menginaktivasi kloramfenikol. Ampisilin dan Amoxisilin merupakan antibiotik golongan Penisilin yang sering digunakan. Resistensi bakteri terhadap golongan Penisilin dikarenakan beberapa bakteri mampu memproduksi enzim  $\beta$  laktamase. Enzim ini berfungsi menghidrolisis cicin  $\beta$  laktam dari Penisilin sehingga dapat menghancurkan aktifitas antibiotiknya.<sup>12</sup>
- b. Perubahan area target yang menurunkan daya ikat antibiotik.  
Perubahan protein sisi aktif pada sub unit 50S yang diperantara plasmid mengakibatkan resistensi terhadap eritromisin. Perubahan DNA-dependen RNA polimerase akibat mutasi kromosomal mengakibatkan resistensi terhadap rifampisin.<sup>12,13</sup>

- c. Menurunkan akumulasi antibiotik intraseluler dengan cara menurunkan permeabilitas dan atau meningkatkan efluks aktif antibiotik. Gen resisten dalam plasmid yang mengkode protein yang dapat terinduksi dalam membran bakteri, mengakibatkan proses efluks yang tergantung energi terhadap tetrasiklin.<sup>13</sup>
- d. Mengembangkan jalur lain menghindari reaksi yang dihambat oleh antibiotik. Contohnya adalah kasus resistensi bakteri terhadap trimetropim. Produksi dihidrofolat reduktase oleh plasmid yang tidak mempunyai afinitas terhadap trimetropim mengakibatkan resistensi terhadap antibiotik tersebut.<sup>13</sup>

### Simpulan

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa *S. typhi* masih sensitif terhadap antibiotik uji. Tetapi terdapat peningkatan resistensi antibiotik juga terhadap bakteri *Salmonella typhi* karena bakteri dapat bersifat resisten terhadap antibiotik karena adanya mutasi kromosom ataupun karena pertukaran material genetik melalui transformasi, transduksi dan konjugasi melalui plasmid. Peningkatan atau kesalahan penggunaan antibiotik dalam bidang klinik, penggunaan antibiotik dalam bidang molekular, dan ketidakpatuhan pasien meminum obat.

### Daftar pustaka

1. Albert MV, Soegianto A, Suwandi W, Charles S, Henri VA, Leo GV. Risk factors for typhoid fever in Jakarta, Indonesia: preliminary results of a case control study. Majalah Kedokteran Atma Jaya. 2003;2:70.
2. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. *Mikrobiologi kedokteran*. Jakarta: EGC; 2007.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2010. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
4. Musnelina, L. Pola Pemberian Antibiotika Pengobatan Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001-2002. Makara Kesehatan 8 .2009; 1:27-31.
5. Nathin MA, Ringoringo P, Tambunan T. Antibiotic resistance pattern of paediatric typhoid fever patients at the department of child health, Cipto Mangunkusumo, Jakarta in 1990-1994. Dalam: Nelman RHH, editor. Typhoid fever, profil, diagnosis and treatment in the 1990's. The first ISAC International Symposium. Sanur Bali; 1990. hlm. 194-205.
6. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 2004. hlm. 346-53.
7. Darmawati dan R. Haribi. Analisis Protein Pili *Salmonella typhi* isolate RS. Kariadi Semarang dengan Elektroforesis SDS-PAGE. Jurnal Litbang Universitas Muhammadiyah Semarang. 2005; hlm. 1-4
8. Rampengan, N.H. Antibiotik Terapi Demam Tifoid Tanpa Komplikasi pada Anak. Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado. Sari Pediatri. 2013;5:6-271.
9. Mirza SH. The prevalence and clinical features of multidrug resistant *Salmonella typhi* infections in Baluchistan, Pakistan. Ann of Trop Med and Parasitol. 1995; hlm. 513.
10. Setiawati, A., F.D Suryatna, G. Sulistia. Pengantar Farmakologi dalam Farmakologi dan Terapi. Edisi 5, Gunawan, Sulistia Gan (editor)., Departemen Farmakologik dan Terapeutik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta; 2007.
11. Dantas G, and M. O. A. Sommer. How to fight back against antibiotic resistance, American Scientist. 2014; 102:42-51.
12. Brooks, G. F, Butel, J. S and S. A Morse. Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. Edisi 20. The Mc Graw-Hill Companies, inc. United States. 2008; hlm. 528.
13. Nugroho, A. E. Farmakologi Obat-obat Penting dalam pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan. Pustaka Pelajar. Jogjakarta. 2012; hlm. 225.
14. Katzung, B. G. Farmakologi Dasar dan Klinik, Edisi 8. Jakarta: EGC; 2004.