

**POLA SENSITIVITAS *Salmonella typhi* TERHADAP ANTIBIOTIK  
KLORAMFENIKOL DAN AMOXICILLIN PADA PENDERITA DEMAM  
TIFOID**

**KARYA TULIS ILMIAH (*LITERATURE REVIEW*)**



**Oleh :  
DINA FEBRIANTI  
NIM: 18.193.012.03**

**PROGRAM STUDI D-III ANALIS KESEHATAN  
INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN DAN SAINS WIYATA HUSADA  
SAMARINDA  
2021**

**POLA SENSITIVITAS *Salmonella typhi* TERHADAP ANTIBIOTIK  
KLORAMFENIKOL DAN AMOXICILLIN PADA PENDERITA DEMAM  
TIFOID**

**KARYA TULIS ILMIAH (*LITERATURE REVIEW*)**

Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar  
Diploma Analisis Kesehatan (A.Md.A. K)



Oleh :

**DINA FEBRIANTI**

**NIM: 18.193.012.03**

**PROGRAM STUDI D-III ANALIS KESEHATAN  
INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN DAN SAINS WIYATA HUSADA  
SAMARINDA**

**2021**

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dina Febrianti

NIM : 1819301203

Program Studi : D-III Analis Kesehatan

Judul Karya Tulis Ilmiah : *Literature Review: Pola Sensitivitas Salmonella typhi Terhadap Antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid*

Menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah ini adalah hasil karya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Samarinda, 26 Agustus 2021

Yang Membuat Pernyataan



Dina Febrianti

**ITKES WH**  
Institut Teknologi Kesehatan & Sains Wiyata Husada Samarinda

LEMBAR PENGESAHAN

POLA SENSITIVITAS *Salmonella typhi* TERHADAP ANTIBIOTIK  
KLORAMFENIKOL DAN AMOXICILLIN PADA PENDERITA DEMAM  
TIFOID

KARYA TULIS ILMIAH (*LITERATURE REVIEW*)

Oleh :

**DINA FEBRIANTI**  
NIM : 18.193.012.03

Telah berhasil dipertahankan dalam ujian  
Pada tanggal 26 Agustus 2021

Pembimbing I

Penguji I,

Dr. Didi Irwadi Sp.PK., M.Kes  
NIK : 196612041997031001

Zaenal Adi Susanto, S.T., M.Biomed  
NIK : 1141049011028

Pembimbing II

Penguji II,

Rifky Saldi A. Wahid, S.Farm., M.Kes  
NIK : 11410149219148

Siti Raudah, S.Si., M.Si  
NIK : 1141048510012

Mengetahui,  
Ketua Program Studi D-III Analis Kesehatan



Siti Raudah, S.Si., M.Si  
NIK : 1141048510012

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, berkat Rahmat dan Hidayahnya saya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (*Literature Review*) dengan judul “Pola Sensitivitas *Salmonella typhi* Terhadap Antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid’. Karya Tulis Ilmiah (*Literatur Review*) ini merupakan salah satu syarat untuk untuk lulus pada Program Studi D-III Analis Kesehatan Institut Teknologi Kesehatan & Sains Wiyata Husada Samarinda.

Bersamaan ini perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak H. Mujito Hadi, S.Pd. MM selaku Ketua Yayasan Wiyata Husada Samarinda.
2. Bapak Assoc Prof. Dr. Eka Ananta Sidharta, CA,CfrA, Selaku Rektor ITKES Wiyata Husada Samarinda.
3. Ibu Siti Raudah, S. Si, M.Si selaku Ketua program studi D-III Analis Kesehatan ITKES Wiyata Husada Samarinda. Terima kasih atas masukan dan semua ilmu yang telah diberikan.
4. Bapak dr. Didi Irwadi, Sp, PK., M.Kes dan Bapak Rifky Saldi A. Wahid, S.Farm., M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah (*Literature Review*).
5. Ibu Siti Raudah, S.Si., M.Si dan Bapak Zaenal Adi Susanto, S.ST., M.Biomed selaku dosen penguji. Terima kasih atas saran, bimbingan dan kesedian menguji dalam Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Orang tua tercinta Ibu Endang dan Alm. Bapak Munawar yang selalu memberikan doa, semangat serta kasih sayang tiada hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (*Literatur Review*) ini.
7. Saudara saya Mba Eva, Mas Pandu, Mba Rita, Om Ono, Mba Harum dan keponakan saya Zie, Zio, Atha, Nizam yang selalu memberi dukungan dan hiburan untuk penulis.
8. Seluruh teman-teman D-III Analis Kesehatan tahun 2018. Terima kasih kerja samanya dan telah menjadi keluarga baru bagi penulis.
9. Semua teman-teman terdekat, dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang dengan tulus ikhlas sudah membantu dalam penyusunan sehingga dapat terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah (*Literature Review*) ini.

Penulis menyadari bahwa di dalam Karya Tulis Ilmiah (*Literature Review*) ini masih terdapat banyak ketidaksempurnaan, untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat diharapkan sebagai masukan untuk penulisan selanjutnya.

Semoga hasil Karya Tulis Ilmiah (*Literature Review*) ini dapat memberikan manfaat bagi penyusun maupun pembaca sekalian. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memudahkan setiap Langkah-langkah kita menuju kebaikan dan selalu menganugerahkan kasih sayang-Nya untuk kita semua. Aamiin

Samarinda, 26 Agustus 2021

Peneliti



Dina Febrianti



## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

---

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dina Febrianti

NIM : 1819301203

Program Studi : D-III Analis Kesehatan

Dengan ini menyetujui dan memberikan hal kepada ITKES Wiyata Husada Samarinda atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**“Literature Review: Pola Sensitivitas *Salmonella typhi* Terhadap Antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid”.**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak ini, ITKES Wiyata Husada berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Samarinda, 26 Agustus 2021

Yang Membuat Pernyataan



Dina Febrianti

## ABSTRAK

# POLA SENSITIVITAS *Salmonella typhi* TERHADAP ANTIBIOTIK KLORAMFENIKOL DAN AMOXICILLIN PADA PENDERITA DEMAM TIFOID

Dina Febrianti<sup>1</sup>, Didi Irwadi<sup>2</sup>, Rifky Saldi A. Wahid<sup>3</sup>

**Latar Belakang:** Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penanganan penyakit demam tifoid dapat diberikan dengan penggunaan obat antibiotika. Tes resistensi antibiotik adalah tes yang dilakukan untuk mengetahui antimikroba yang masih sensitif terhadap mikroba yang ditemukan pada spesimen klinik. Pada penelitian ini, antibiotik yang digunakan adalah Kloramfenikol dan Amoxicillin. **Tujuan:** Untuk mengetahui pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin pada penderita demam tifoid. **Metode:** Literature review dengan penentuan kriteria penelitian menurut PICOS. Tahun yang digunakan dalam penyaringan referensi yaitu terbitan minimal tahun 2016. Penelitian dilakukan sejak bulan Januari 2021 hingga Februari 2021 melalui penelusuran elektronik based antara lain Google Scholar, Pubmed, DOAJ, dan Science Direct. **Hasil dan Pembahasan:** Pola sensitivitas antibiotik tersebut masih sensitif berkisar 60-100% pada antibiotik Kloramfenikol dan 85-100% pada antibiotik Amoxicillin. Namun pada beberapa penelitian masih ditemukan adanya resistensi berkisar 79,13-100% pada antibiotik kloramfenikol dan 38,3-100% pada antibiotik amoxicillin. **Kesimpulan:** Persentase penggunaan antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin tersebut masih sensitif terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

**Kata kunci:** Uji sensitivitas, *Samonella typhi*, kloramfenikol, amoxicillin, demam tifoid

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi D-III Analis Kesehatan, ITKES Wiyata Husada Samarinda

<sup>2</sup>Dosen Program Studi D-III Analis Kesehatan, ITKES Wiyata Husada Samarinda

<sup>3</sup>Dosen Program Studi D-IV Analis Kesehatan, ITKES Wiyata Husada Samarinda

# Patterns of Sensitivity of Salmonella Typhi to Antibiotic Chloramphenicol and Amoxicillin in Typhoid Fever Patients

Dina Febrianti<sup>1</sup>, Didi Irwadi<sup>2</sup>, Rifky Saldi A. Wahid<sup>3</sup>

## Abstract

**Background:** Typhoid fever is a systemic infection caused by *Salmonella typhi*. An antibiotic resistance test is performed to determine which antimicrobials are still active against microbes found in clinical specimens. Chloramphenicol and amoxicillin are the antibiotics used in this study. *Salmonella typhi* causes typhoid, which is a systemic infection. Antibiotics can be used to treat typhoid fever. **Purpose:** To determine the sensitivity pattern of *Salmonella typhi* to chloramphenicol and amoxicillin antibiotics in patients with typhoid fever. **Method:** A literature review was done by determining the research criteria according to PICOS. The year used in the reference screening was the minimum issue of 2016. The research was conducted from January 2021 to February 2021 through electronic searches based on Google Scholar, Pubmed, DOAJ, and Science Direct. **Result and Discussion:** The antibiotic sensitivity pattern ranged from 60-100% to chloramphenicol and 85-100% to amoxicillin antibiotics. However, several studies found resistance ranging from 79.13-100% to chloramphenicol antibiotics and 38.3-100% to amoxicillin antibiotics. **Conclusion:** The percentage of chloramphenicol and amoxicillin antibiotics is still sensitive to *Salmonella typhi* bacteria.

**Keywords:** Sensitivity Test, *Salmonella Typhi*, Chloramphenicol, Amoxicillin, Typhoid Fever

<sup>1</sup>Student of Health Analyst D-III Program of Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda

<sup>2</sup>Lecturer of Health Analyst D-III Program of Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda

<sup>3</sup>Lecturer of Health Analyst D-III Program of Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda

LEMBAGA PENGEMBANGAN BAHASA INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN & SAINS WIYATA HUSADA SAMARINDA	
DATED	: 22/12/2021
COUNSELOR	: LPB Itkes Wic
SIGN	: 

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SKEMA</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan.....	3
D. Manfaat .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
A. Demam Tifoid .....	4
B. Antibiotik .....	9
C. Uji sensitivitas antibiotik .....	16
D. Kerangka Teori.....	4
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>23</b>
A. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review .....	23
B. Kriteria Literatur Review .....	23
C. Tahapan Literature Review .....	25
D. Peta Literature Review.....	26
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>27</b>
A. Hasil.....	27
B. Pembahasan.....	34
<b>BAB V PENUTUP</b> .....	<b>29</b>
A. Kesimpulan .....	29
B. Saran .....	29

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>40</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>43</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>55</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Antibiotik untuk penderita demam tifoid .....	14
Tabel 3.2 Hasil temuan data literature review .....	24
Tabel 3.3 Format PICOS dalam Literature Review .....	24
Tabel 4.1 Hasil Studi Literatur Review .....	27



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Metode diffusion test.....	19
Gambar 2.2 metode dilution test.....	20
Gambar 2.3 Alat Vitek-2 compact .....	20



## DAFTAR SKEMA

Skema 2.1 Kerangka Teori .....	4
Skema 3.2 Tahapan Literature Review .....	25
Skema 3.3 Peta Literature Review .....	26



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Marhani, 2018). Penyakit demam tifoid merupakan masalah kesehatan di dunia termasuk di Indonesia dan negara berkembang lain. Dari kasus demam tifoid di beberapa rumah sakit besar, menunjukkan kecenderungan yang meningkat dari tahun ke tahun. Di Indonesia penyakit demam tifoid bersifat endemik dan termasuk penyakit dengan peringkat ketiga pasien rawat inap terbanyak di rumah sakit Indonesia (Rahman, 2019).

Menurut data WHO tahun 2018 diperkirakan jumlah kasus demam tifoid di seluruh dunia diperkirakan mencapai 21 juta kasus dengan 128.000 sampai 161.000 kematian setiap tahun. Kasus terbanyak terdapat di Asia Selatan dan Asia Tenggara. Angka kejadian kasus *typhoid fever* di Indonesia tahun 2019 diperkirakan rata-rata 900.000 kasus pertahun dengan lebih dari 20.000 kematian (Rufaie, 2021). Pada kota Samarinda faktor resiko ini lebih meningkat karena kota Samarinda merupakan kota terpadat di Kalimantan Timur (20.47%) serta persentase rumah tangga ber-PHBS nya yang masih terhitung rendah dibandingkan dengan kota lainnya Samarinda 56%, Balikpapan 73%, Mahulu 81%. Pada tahun 2015 terdapat 153 penderita dari 1.442 pasien rawat inap anak (10.6%) dan pada tahun 2016 bulan Januari hingga April terdapat 37 pasien dari 908 pasien rawat inap anak (4.07%) (Rachman, 2017).

Penularan demam tifoid dapat terjadi melalui berbagai cara, yaitu dikenal dengan 5 F yaitu (*food, finger, fomitus, fly, feses*) feses dan muntahan dari penderita demam tifoid dapat menularkan bakteri *Salmonella typhi* kepada orang lain. Kuman tersebut ditularkan melalui makanan atau minuman yang telah terkontaminasi dan melalui perantara lalat, di mana lalat tersebut akan hinggap di makanan yang akan dikonsumsi oleh orang sehat. Apabila orang tersebut kurang memperhatikan kebersihan dirinya seperti mencuci tangan dan makanan yang tercemar oleh bakteri *Salmonella typhi* masuk ke tubuh orang yang sehat melalui mulut selanjutnya orang sehat tersebut akan menjadi sakit. (Rahmat et al, 2019)

Penanganan penyakit demam tifoid dapat diberikan dengan penggunaan obat antibiotika. Penggunaan obat antibiotika merupakan terapi utama pada penderita demam tifoid, karena infeksi demam tifoid disebabkan oleh *S. typhi* berhubungan dengan keadaan bakteriemia. Pengobatan demam tifoid dengan menggunakan

antibiotika yang empiris dan tepat sangatlah penting, karena dapat mencegah terjadinya komplikasi dan mengurangi angka kematian. Pemakaian antibiotika yang irasional dapat memberikan efek yang negatif seperti pembiayaan pengobatan yang meningkat, peningkatan dari adanya resistensi obat, meningkatkan toksisitas, serta meningkatkan kemungkinan efek samping dari penggunaan antibiotika (Melarosa *et al.*, 2019).

Permasalahannya semakin kompleks dengan meningkatnya kasus-kasus karier atau *relaps* dan resistensi terhadap obat-obat yang dipakai, sehingga menyulitkan upaya pengobatan dan pencegahan (Purwaningsih *et al.*, 2018). Munculnya patogen resisten terhadap obat-obat *first-line* menimbulkan tantangan yang cukup besar sehingga menjadi sulit untuk pengobatan dan pencegahan infeksi *S. Typhi* (Yogita *et al.*, 2018).

Obat-obat lini pertama dalam pengobatan penyakit demam tifoid adalah obat golongan kloramfenikol, tiamfenikol atau obat golongan (ampisilin/amoxicillin). Kloramfenikol masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan demam tifoid karena efektif, murah, mudah (Rahmat *et al.*, 2019). Namun, dalam beberapa tahun terakhir ini telah dilaporkan adanya *multidrug resistant salmonella typhi* (Rahmawati *et al.*, 2019). Sefalosporin yang merupakan antibiotik generasi ketiga misalnya (seftriakson, sefotaksim, sefiksim), antibiotik golongan fluorokuinolon (siprofloksasin, ofloksasin, perfloksasin) dan azitromisin saat ini sering digunakan untuk mengobati demam tifoid (Rahmat *et al.*, 2019).

Sebagai langkah awal, dilakukan isolasi bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid dari darah pasien penderita demam tifoid. Sampel darah dari penderita demam tifoid diambil oleh petugas yang terlatih. Sampel darah yang diperoleh dilakukan uji kultur bakteri, selanjutnya dilakukan uji sensitivitas pada sampel yang telah di kultur (Rahman, 2019).

Tes resistensi antibiotik adalah tes yang dilakukan untuk mengetahui antimikroba yang masih sensitif terhadap mikroba yang ditemukan pada spesimen klinik. Tes ini sangat diperlukan pada penanganan penyakit infeksi sehingga menjadi bagian yang sangat penting di pemeriksaan laboratorium mikrobiologi. Bagi klinisi yang berpandangan pragmatis, hasil tes resistensi antibiotik dianggap lebih penting dari pada identifikasi bakteri penyebab infeksi (Timan *et al.*, 2018). Uji sensitivitas bakteri terhadap suatu antibiotik dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu: difusi cakram (*diffusion test*), pengenceran atau dilusi (*dilution test*), *automated instrumen system* (Khusuma *et al.*, 2019).

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, maka penulis membuat rumusan masalah sebagai berikut ”Bagaimana pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin pada penderita demam tifoid”

## C. Tujuan

### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin pada penderita demam tifoid

### 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui bagaimana pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid
- b. Untuk mengetahui kelebihan dan kekurangan metode diffusion test dalam pemeriksaan pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid
- c. Untuk mengetahui identifikasi *Salmonella typhi* menggunakan spesimen darah

## D. Manfaat

### 1. Manfaat Teoritis

Dapat memberikan informasi ilmiah dibidang bakteriologi khususnya mengenai pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada pasien demam tifoid.

### 2. Manfaat Praktis

#### a. Bagi Mahasiswa/Peneliti

Dapat menerapkan dan mengembangkan ilmu pengetahuan yang sudah didapat oleh penulis tentang pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid.

#### b. Bagi Akademik

Sebagai bahan tambahan informasi, pengetahuan dan juga sebagai pembelajaran khususnya di bidang bakteriologi.

#### c. Bagi Masyarakat

Sebagai informasi terhadap masyarakat jika penggunaan antibiotik harus sesuai dengan resep dokter.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Demam Tifoid

#### 1. Definisi

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik akut yang mengenai sistem retikuloendotelial, kelenjar limfe saluran cerna, dan kandung empedu. Disebabkan terutama oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S.typhi*) dan menular melalui jalur fekal-oral (Rahmat *et al.*, 2019).

Istilah demam tifoid atau biasa disebut demam enterik merupakan karakteristik untuk infeksi *Salmonella typhi* dan cenderung lebih berat dibandingkan dengan infeksi *Salmonella* yang lain (Marhani, 2018). *Salmonella typhi* merupakan bakteri batang gram negatif dan tidak membentuk spora, serta memiliki kapsul. Bakteri ini juga bersifat fakultatif, dan sering disebut sebagai *facultative intracellular parasites*. Dinding selnya terdiri atas murein, lipoprotein, fosfolipid, protein, dan lipopolisakarida (LPS) dan tersusun sebagai lapisan-lapisan (Sandika *et al.*, 2017).

Demam tifoid merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena penyebarannya berkaitan erat dengan urbanisasi, kepadatan penduduk, kesehatan lingkungan, sumber air dan sanitasi yang buruk serta standar kebersihan industri pengolahan makanan yang masih rendah. Penularan penyakit ini hampir selalu melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi (Rangki *et al.*, 2019).

#### 2. Etiologi

Penyebab demam tifoid adalah bakteri *Samonella typhi*. *Samonella* ini adalah bakteri gram-negatif, tidak berkapsul, mempunyai flagela, dan tidak membentuk spora. Kuman ini mempunyai tiga antigen yang penting untuk pemeriksaan laboratorium yaitu: antige O (somatik), antigen H (flagela), dan antigen K (selaput). Bakteri ini akan mati pada pemanasan 57° selama beberapa menit (Purwantoro, 2020)

#### 3. Patogenesis

Infeksi *Salmonella* dimulai melalui konsumsi makanan dan minuman terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi* (Hartanto, 2021). Apabila bakteri masuk ke dalam tubuh manusia, tubuh akan berusaha untuk mengeliminasinya (Imara, 2020). Sebagian kuman dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan berkembang biak (Rahmat *et al.*, 2019). Tetapi bila bakteri dapat

bertahan dan jumlah yang masuk cukup banyak, maka bakteri akan berhasil mencapai usus halus dan berusaha masuk ke dalam tubuh yang akhirnya dapat merangsang sel darah putih untuk menghasilkan interleukin dan merangsang terjadinya gejala demam, perasaan lemah, sakit kepala, nafsu makan berkurang, sakit perut, gangguan buang air besar serta gejala lainnya (Imara, 2020).

Bakteri tersebut menembus mukosa epitel usus, berkembang biak di lamina propria kemudian masuk ke dalam kelenjar getah bening mesenterium. Setelah itu memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakteremia pertama yang asimtomatis, lalu bakteri masuk ke organ-organ terutama hepar dan sumsum tulang yang dilanjutkan dengan pelepasan bakteri dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakteremia kedua. Bakteri yang berada di hepar akan masuk kembali ke dalam usus kecil, sehingga terjadi infeksi seperti semula dan sebagian bakteri dikeluarkan bersama tinja (Imara, 2020).

#### 4. Gejala Klinis

Gejala klinik yang timbul sangat bervariasi dari ringan atau asimtomatik sampai berat (Marhani, 2018). Gejala klinis penyakit ini adalah demam tinggi pada minggu ke 2 dan ke 3, biasanya dalam 4 minggu gejala tersebut telah hilang, meskipun kadang-kadang bertambah lebih lama. Gejala yang lain yang sering ditemukan adalah anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit kepala, batuk, bradikardia (*slow heart rate*) dan konstipasi. Selain itu dapat dijumpai adanya pembesaran hati dan limpa, bintik *rose* sekitar umbilikus yang kemudian diikuti terjadinya ulserasi pada *Peyer patches* pada daerah ileum, yang kemudian diikuti terjadinya perdarahan karena terjadi perforasi. Masa inkubasi demam tifoid umumnya 1-3 minggu, tetapi bisa lebih singkat yaitu 3 hari atau lebih lama sampai dengan 3 bulan. Waktu inkubasi sangat tergantung pada kuantitas bakteri dan *host factor* serta karakteristik strain bakteri yang menginfeksi. Dosis infeksi rata-rata bagi manusia cukup  $10^6$  organisme untuk menimbulkan infeksi klinik atau subklinik. Pada manusia, *S. typhi* dapat menimbulkan demam enterik, bakterimia dengan lesi lokal dan enterokolitis (Imara, 2020).

#### 5. Diagnosis

Penegakan diagnosis untuk demam tifoid didasarkan dengan gejala klinis berupa demam, keluhan gastrointestinal dan dapat disertai dengan keluhan penurunan kesadaran yang ditunjang dengan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis pasti atau diagnosis definitif demam tifoid ditegakkan ketika ditemukannya

*Salmonella typhi* pada hasil kultur darah, sumsum tulang atau lesi anatomi lainnya (Rufaie, 2021).

Kriteria yang bisa membantu penegakan diagnosis untuk demam tifoid adalah sebagai berikut (Rufaie, 2021)

- a. Kasus demam tifoid yang sudah dikonfirmasi  
Apabila pasien demam dengan suhu  $38^{\circ}\text{C}$  atau lebih yang sudah diderita minimal 3 hari dengan hasil kultur (darah, sumsum tulang, cairan usus). Positif ditemukan *Salmonella typhi*.
- b. Kemungkinan kasus demam tifoid  
Apabila ada pasien demam dengan suhu  $38^{\circ}\text{C}$  atau lebih yang sudah diderita minimal 3 hari dengan hasil uji serodiagnosis atau deteksi antigen yang positif tapi tanpa pemeriksaan kultur *Salmonella typhi*.
- c. Kronik karier. Ekskresi dari *Salmonella typhi* di urine atau di feses setelah 1 tahun atau lebih terserang demam tifoid akut. (Rufaie, 2021)

Tes kultur darah melibatkan serangkaian langkah untuk penyelesaian dan setiap langkah dapat ditargetkan untuk meningkatkan hasil. Pertama, menggunakan teknik steril, sampel darah dengan volume sesuai usia dan diinokulasi ke dalam botol kultur darah. Botol kultur darah mengandung nutrisi yang mendorong pertumbuhan bakteri (atau ragi) yang ada dalam sampel dan agen penetral (resin atau arang) yang menghilangkan faktor-faktor yang menghambat pertumbuhan mikroba, seperti antimikroba sisa (Rub *et al.*, 2020).

Kultur darah merupakan pemeriksaan gold standar untuk demam tifoid, hal ini disebabkan pemeriksaan biakan darah memiliki sensitifitas yang paling baik dan dapat memberikan hasil positif pada pemeriksaan minggu pertama sakit, minggu kedua dan bahkan sampai minggu ketiga dapat ditemukan hasil yang positif (Ulya *et al.*, 2020). Bakteri hasil kultur dapat dijadikan isolat untuk keperluan lain seperti tes resistensi terhadap antibiotik untuk penentuan resistensi antibiotik bakteri isolat, karakterisasi genetik dari bakteri dengan teknik molekuler, dan studi epidemiologi (Normaidah, 2020)

Kultur aspirasi sumsum tulang tepat untuk pasien yang sebelumnya telah diobati dan hasil kultur darah negatif. Kultur sumsum tulang memiliki sensitifitas tertinggi (>80%) dan relatif tidak terpengaruh oleh antibiotik. Peningkatan sensitivitas kultur sumsum tulang dibandingkan dengan kultur darah berkaitan dengan konsentrasi bakteri yang lebih tinggi pada sumsum tulang. Kultur sumsum tulang lebih sering positif pada pasien dengan penyakit berat dan rumit. Pada sisi

lain, kultur sumsum tulang diketahui lebih sensitif, namun bersifat invasif sehingga tidak sesuai dilakukan secara rutin (Murzalina, 2019).

#### 6. Pemeriksaan

Metode diagnosis mikrobiologi/bakteriologis adalah metode diagnostik yang paling spesifik. Pada kasus demam enterik, kultur darah sering kali positif dalam minggu pertama penyakit (Kuswiyanto, 2017). Sedapat mungkin, pengambilan darah dilakukan sebelum antibiotik diberikan. Waktu terbaik adalah pada saat pasien diperkirakan menggigil atau suhunya naik. Media biakan darah, *Tryptic Soy Broth* (TSB) seharusnya mampu mendukung pertumbuhan semua bakteri yang penting secara klinik. Idealnya, darah harus dicampur kaldu dengan 10 kali lipatnya (5 ml darah dalam 50 ml kaldu) untuk mengencerkan antibiotik yang ada dan mengurangi efek bakterisidal serum manusia. (Jawetz *et al.*, 2013).

Botol kultur darah mengandung nutrisi yang mendorong pertumbuhan bakteri (atau ragi) yang ada dalam sampel dan bahan penetral (resin atau arang) yang menghilangkan faktor-faktor yang menghambat pertumbuhan mikroba, seperti antimikroba sisa (Rub *et al.*, 2020). Botol biakan darah harus diinkubasi pada suhu 35-37<sup>0</sup>C dan diperiksa secara rutin dua kali sehari (setidaknya 3 hari pertama) untuk melihat tanda-tanda pertumbuhan bakteri. (Jawetz *et al.*, 2013).

Biakan yang steril biasanya menunjukkan selapis endapan eritrosit yang tertutup oleh kaldu kuning muda yang tembus pandang. Jika tampak pertumbuhan yang kasat mata, botol harus dibuka secara aseptik, ambil sedikit kaldu dengan sengkeli steril atau pipet pasteur, dan periksa sediaan hapus yang dipulas Gram untuk melihat adanya mikroorganisme. Subkultur dilakukan dengan menggrat satu sengkeli penuh pertumbuhan pada media yang sesuai (Jawetz *et al.*, 2013). *Salmonella* dapat dikultur pada berbagai media padat; pada media selektif untuk isolasi primer (agar darah), agar selektif atau diferensial (misalnya: McConkey agar, Hektoen enteri agar) dan enrichment broths (misalnya: Selenite broth) (Murzalina, 2019)

Jika dicurigai adanya batang Gram negatif, dapat dipersingkat dengan melakukan antibiogram langsung yang tidak baku, menggunakan kaldu yang positif sebagai inoculum. Lidi kapas steril dicelupkan ke dalam kaldu yang keruh, dan lidi kapas digunakan untuk menginokulasi media Muller-Hinton sesuai dengan metode yang baku (Jawetz *et al.*, 2013).

Kultur darah yang dilakukan 10 hari pertama demam dan saat terjadinya relaps, akan menunjukkan hasil positif pada 90% penderita tifoid. Kultur

*Salmonella* dari bahan pemeriksaan feses akan menunjukkan hasil positif setelah hari ke-10 sakit. Hasil positif kultur feses akan meningkat hingga kurang dari 50% penderita setelah minggu ke-3, yaitu antara minggu ke 4-5. Hasil kultur feses menunjukkan *Salmonella typhi* tetap positif setelah bulan ke-4, ini menunjukkan penderita tersebut adalah seorang karier (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014).

Kultur dari bahan pemeriksaan urine hanya dilakukan bila hasil kultur darah negative, dilakukan pada minggu ke 2-3 sakit, menunjukkan hasil positif pada 25% penderita. Kultur *Salmonella typhi* yang menjadi positif kembali setelah 1-2 minggu penderita dinyatakan sembuh, ini menunjukkan adanya relaps tifoid (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014).

## 7. Pencegahan

Makanan dan minuman yang terkontaminasi merupakan mekanisme transmisi kuman *Salmonella*, termasuk *S. typhi*. *S. typhi* dapat berada dalam air es, debu, atau sampah kering. Apabila masuk ke dalam vehicle yang cocok (daging, kerang dan sebagainya), organisme ini akan berkembang biak hingga mencapai dosis infeksi. Oleh sebab itu, perlu memperhatikan faktor kebersihan lingkungan, pembuangan sampah, dan klorinasi air minum dalam upaya pencegahan salmonellosis, khususnya demam tifoid. Beberapa upaya pencegahan/pengendalian infeksi *Salmonella* Yang dapat dilakukan antara lain: (Kuswiyanto, 2017).

- a. Menghindari kontaminasi pangan oleh *Salmonella* dari sumbernya, seperti manusia/hewan yang terinfeksi/membawa kuman *Salmonella*.
- b. Menghancurkan mikroba yang terdapat dalam pangan dengan melakukan pemanasan/pasteurisasi.
- c. Mencegah pertumbuhan *Salmonella* dalam pangan dan pendinginan (Kuswiyanto, 2017).

## 8. Pengobatan

Sampai saat ini masih dianut trilogi penatalaksanaan demam tifoid yaitu: (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014).

### a. Istirahat dan perawatan

Tirah baring dan perawatan professional bertujuan untuk mencegah komplikasi. Tirah baring dengan perawatan sepenuhnya di tempat seperti makan, minum, mandi, buang air kecil, dan buang air besar akan membantu dan mempercepat masa penyembuhan. Dalam perawatan perlu sekali dijaga kebersihan tempat tidur, pakaian, dan perlengkapan yang dipakai. Posisi pasien perlu diawasi untuk mencegah decubitus dan pneumonia ortostatik

serta higienitas perorangan tetap perlu diperhatikan dan dijaga (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014).

b. Diet dan terapi penunjang

Diet merupakan hal yang cukup penting dalam proses penyembuhan penyakit demam tifoid, karena makanan yang kurang akan menurunkan keadaan umum dan gizi penderita akan semakin turun dan proses penyembuhan akan menjadi lama. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian makanan padat dini yaitu dengan nasi dengan lauk-pauk rendah selulosa (menghindari sementara sayuran yang berserat) dapat diberikan dengan aman pada pasien demam tifoid (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014).

c. Pemberian antibiotik

Antibiotik kloramfenikol masih dipakai sebagai obat standar karena efektivitasnya masih lebih baik dibanding antibiotik lain. Untuk strain kuman yang sensitif terhadap kloramfenikol, antibiotik ini memberikan efek klinis paling baik dibandingkan obat lain. Kloramfenikol digunakan jika kondisi pasien sangat mengkhawatirkan karena antibiotik ini dapat menimbulkan efek toksik yang cukup serius terhadap sumsum tulang. Obat-obatan lain, seperti ampicilin, amoxicillin, dan trimethoprim-sulfametoksazol dapat diberikan untuk pengobatan demam tifoid apabila *strain* kuman penyebab telah resistan terhadap kloramfenikol (Kuswiyanto, 2017).

## B. Antibiotik

Tes laboratorium sangat penting dalam mendeteksi dan pengobatan infeksi tepat waktu. (Rub *et al.*, 2020). Pada kasus demam tifoid, terapi yang biasanya diberikan berupa antibiotik (Sandika *et al.*, 2017). Pemilihan antibiotik disesuaikan dengan sensitivitas terhadap *S. typhi*. Pemberian antibiotik yang sensitif dan tepat terhadap *S. typhi* akan memberikan keberhasilan terapi pada pasien (Imara, 2020). Antibiotika adalah suatu substansi kimia yang diperoleh dari berbagai spesies mikroorganisme, yang dalam konsentrasi rendah mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain. (Syahrurachman *et al.*, 2014). 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 (Sandika *et al.*, 2017)

Penggunaan antibiotik yang tepat dan rasional memberikan dampak efektif dari segi biaya dengan peningkatan efek terapeutik klinis, meminimalkan toksisitas obat dan meminimalkan terjadinya resistensi. Sedangkan penggunaan antibiotika yang tidak tepat akan menyebabkan berbagai masalah seperti ketidak sembuhan penyakit, meningkatkan resiko efek samping obat, dapat meningkatkan biaya pengobatan dan resistensi. (Rahman, 2019)

Sifat-sifat antibiotika sebaiknya adalah: (Syahrurachman *et al.*, 2014)

1. Menghambat atau membunuh patogen tanpa merusak host
  2. Bersifat bakterisid dan bukan bakteristatik
  3. Tidak menyebabkan resistensi pada kuman
  4. Berspektrum luas
  5. Tidak bersifat alergik atau menimbulkan efek samping bila dipergunakan dalam jangka waktu lama
  6. Tetap aktif dalam plasma, cairan badan atau eksudat
  7. Larut di dalam air serta stabil
  8. *Bactericidal level* didalam tubuh cepat dicapai dan bertahan untuk waktu lama
- (Syahrurachman *et al.*, 2014)

Berdasarkan mekanisme kerjanya antibiotik dapat dibagi dalam 5 kategori yaitu : (Sandika *et al.*, 2017)

1. Antibiotik yang menghambat metabolisme sel mikroba, termasuk dalam golongan ini adalah kotrimoksazol, sulfonamida, trimetoprim, 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. (Sandika *et al.*, 2017)

Resistensi antibiotik disebabkan oleh faktor terbesar yaitu tingginya penggunaan antibiotik. Tingginya penggunaan antibiotik akan meningkatkan resiko penggunaan antibiotik yang tidak rasional, angka mortalitas, biaya, kejadian efek samping obat dan resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik menimbulkan infeksi mikroorganisme yang

tidak dapat diobati dengan antibiotik biasa yang mengakibatkan perlunya penggunaan antibiotik jenis baru dengan spektrum lebih luas. Maka dari itu pasien yang telah mengalami resistensi antibiotik menggunakan antibiotik restriksi (Lestari *et al.*, 2020).

Penggunaan antibiotik restriksi bertujuan untuk mengurangi angka kejadian resistensi antibiotik. Antibiotik Restriksi sendiri merupakan Antibiotik yang dibatasi penggunaannya dengan tujuan menekan angka kejadian resistensi antibiotik. Dalam standar operasional antibiotik restriksi digunakan hanya untuk pasien yang telah melakukan uji kultur dan Pemilihan jenis antibiotik restriksi harus sesuai dengan jenis bakteri yang menginfeksi bukan berdasarkan jenis penyakit (Lestari *et al.*, 2020).

Sebab-sebab terjadinya resistensi kuman terhadap obat: (Syahrurachman *et al.*, 2014)

1. Non genetik

Hampir semua obat antibiotika bekerja baik pada masa aktif pembelahan kuman. Dengan demikian, populasi kuman yang tidak berada pada fase pembelahan aktif pada umumnya relatif resisten terhadap obat.

2. Genetik

Terjadinya resistensi kuman terhadap antibiotik umumnya terjadi karena perubahan genetik. Perubahan genetik terjadi secara kromosomal maupun ekstra kromosomal, dan perubahan genetik tersebut dapat ditransfer/dipindahkan dari satu spesies kuman kepada spesies kuman lain melalui berbagai mekanisme.

- a. Resistensi Kromosomal

Resistensi kuman terhadap antibiotika yang mempunyai sebab genetic kromosomal terjadi misalnya karena terjadinya mutase spontan pada lokus ADN yang mengontrol susceptibility terhadap obat tertentu.

- b. Resistensi ekstrakromosomal

Bakteri mengandung pula materi genetik yang ekstrakromosomal yang disebut plasmid. (Syahrurachman *et al.*, 2014)

Mikroorganismenya dapat memperlihatkan resistensi terhadap obat-obatan melalui berbagai mekanisme. suatu bakteri dapat menjadi resisten terhadap suatu antibiotik diakibatkan : (Sandika *et al.*, 2017)

1. Produksi enzim yang dapat menginaktivasi obat. Strain resisten dari bakteri gram positif maupun gram negatif menghasilkan kloramfenikol asetil-transferase yang menginaktivasi kloramfenikol. Ampisilin dan Amoxicilin merupakan antibiotik golongan Penisilin yang sering digunakan. Resistensi bakteri terhadap golongan Penisilin dikarenakan beberapa bakteri mampu memproduksi enzim  $\beta$  laktamase.

Enzim ini berfungsi menghidrolisis cincin  $\beta$  laktam dari Penisilin sehingga dapat menghancurkan aktifitas antibiotiknya.

2. Perubahan area target yang menurunkan daya ikat antibiotik.
3. 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.
4. 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. (Sandika *et al.*, 2017)

Antibiotik yang diberikan kepada pasien demam typhoid adalah : (Sagita, 2019)

1. Kloramfenikol

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 (Sandika *et al.*, 2017). Disamping itu pemakaian obat kloramfenikol dapat juga menimbulkan efek samping berupa adanya penekanan sumsum tulang dan terjadinya anemia aplastik (Rahmat *et al.*, 2019). Kloramfenikol cepat diserap oleh saluran pencernaan, kadar efektif dalam darah tercapai dalam waktu 30 menit dan penyebarannya luas ke dalam jaringan-jaringan tubuh (Junaidi, 2019). Penggunaan antibiotik kloramfenikol telah menjadi obat pilihan yang digunakan dalam terapi demam tifoid. Terapi dengan kloramfenikol menurunkan angka kematian akibat demam tifoid dengan sangat signifikan dan penurunan durasi demam yang selama 14-28 hari menjadi 3-5 hari. Sedangkan pada penggunaan amoxicillin dalam pengobatan penyakit dengan penyebab bakteri *Salmonella typhi* dapat terus dilanjutkan apabila antibiotik kloramfenikol sebagai “*drug of choice*” tidak dapat digunakan (Perdana *et al.*, 2016)

2. Amoxicilin

Amoxicillin adalah antibiotika turunan Penisilin semisintetik yang stabil dalam suasana asam. Amoxicillin diabsorpsi dengan cepat dan baik dalam saluran pencernaan, tidak tergantung adanya makanan dalam lambung, dan setelah satu

jam konsentrasinya dalam darah sangat tinggi sehingga efektivitasnya tinggi (Junaidi, 2019). Sifat kerja amoksisilin adalah mencegah pembentukan membran sel bakteri sehingga semua materi genetik yang ada di dalamnya terurai keluar dan menyebabkan bakteri mati (Sandika *et al.*, 2017). Penggunaan antibiotik amoxicillin memiliki tingkat keasaman yang stabil dalam tubuh, obat tersebut merupakan semi-sintesis dari kelas antibiotik yang disebut penisilin (antibiotic beta-laktam) dan telah terbukti efektif terhadap berbagai jenis infeksi yang disebabkan oleh bermacam-macam bakteri gram negatif maupun bakteri gram positif pada manusia dan hewan (Perdana *et al.*, 2016). Bagi pasien percobaan kombinasi kloramfenikol dan amoxicillin mempunyai efek anti bakteri lebih lemah di bandingkan dengan bentuk tunggal kloramfenikol dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* (Purwantoro, 2020).

### 3. Ampisilin

Ampisilin mempunyai kemampuan sebagai obat demam tifoid, walaupun menurut literatur, kemampuannya masih dibawah kloramfenikol. Umumnya digunakan pada penderita demam tifoid dengan lekopenia yang tidak mungkin diberikan kloramfenikol, atau yang resisten terhadap kloramfenikol (Ari Prayitno *et al.*, 2012). Ampisilin merupakan antibiotik yang tahan asam dan spectrum kerjanya lebih luas yang meliputi banyak kuman Gram-negatif. Ampicillin efektif terhadap bakteri *E.coli*, *H.influenzae*, *Salmonella* dan beberapa suku *Proteus*. Obat ini banyak digunakan untuk mengatasi infeksi antara lain dari saluran napas (bronchitis kronis), saluran cerna dan saluran kemih, telinga (otitis media), gonore, infeksi kulit dan jaringan bagian lunak (otot dsb) (Sagita, 2019).

### 4. Kotrimoksazol

kotrimoksazol merupakan penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif yang berfungsi mereduksi dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat (Sandika *et al.*, 2017). Antibiotik ini banyak digunakan untuk pengobatan infeksi lain sehingga kemungkinan resisten menjadi lebih tinggi (Rufaie, 2021).

### 5. Tiamfenikol

Tiamfenikol memiliki mekanisme menghambat sintesis protein sel mikroba. Pilihan lain yang analog dengan kloramfenikol, yang masih digunakan di Indonesia dan masih dianggap pefektif untuk menyembuhkan demam tifoid adalah tiamfenikol. Efek samping hematologis pada penggunaan tiamfenikol lebih jarang dari pada kloramfenikol (Purwantoro, 2020).

## 6. Sefiksim

Tidak digunakan sebagai obat lini pertama pada pengobatan demam tifoid tanpa komplikasi. Obat ini hanya digunakan pada kasus demam tifoid dengan kemungkinan resistensi terhadap obat antibiotik (MDR), dan sebagai terapi lini kedua atau alternatif terhadap sefalosporin generasi ke tiga lainnya, yaitu seftriakson. Kelebihan obat ini selain sebagai terapi alternatif untuk kasus demam tifoid yang MDR juga angka kekambuhan demam tifoidnya yang rendah. Obat ini bekerja dengan menghambat pertumbuhan *Salmonella serovar typhimurium* dan *typhi* yang menghuni sel-sel monosit yang berasal dari sel THP-1 (Ari Prayitno *et al.*, 2012).

## 7. Fluorokuinolon

Fluorokuinolon memiliki kemampuan untuk menembus jaringan yang baik, sehingga mampu membunuh *Salmonella typhi* yang berada dalam stadium statis dalam monosit/makrofag dan dapat mencapai level obat yang lebih tinggi dalam kantung empedu dibanding dengan obat yang lain. Obat golongan ini mampu memberikan respon terapeutik yang cepat, seperti menurunkan keluhan panas dan gejala lain dalam 3 sampai 5 hari. Penggunaan obat golongan fluorokuinolon juga dapat menurunkan kemungkinan kejadian karier pasca pengobatan (Rufai, 2021). Fluorokuinolon adalah kelas yang paling efektif dengan angka kesembuhan mencapai 98%, angka relaps dan fecal carrier (Hartanto, 2021).

Tabel 2.1 Antibiotik untuk penderita demam tifoid

Antibiotik	Dosis	Kelebihan dan Kekurangan
kloramfenikol	Dewasa: 4x500 mg selama 10 hari Anak 50-100 mg/kg-bb/hari, maks 2 g selama 10-14 hari dibagi 4 dosis	Merupakan obat yang sering digunakan dan telah lama terkenal efektif untuk demam tifoid Murah dan dapat diberikan secara peroral dan sensitivitas masih tinggi Tidak diberikan apabila leukosit <200/mm <sup>3</sup>
Ampisilin dan Amoxicillin	Dewasa: 2-4 g/hari selama 3-5 hari	Cepat menurunkan suhu, serta cukup aman untuk anak Pemberian intravena

Anak: 50-100 mg/kg bb/  
hari selama 7-10 hari

Antibiotik	Dosis	Kelebihan dan Kekurangan
TMP-SMX (Kotrimoksazol)	Dewasa: 2x (160-800) selama 2 minggu Anak: TMP 6-10 mg/hari atau SMX 30-50 mg/hari selama 10 hari	Tidak mahal Pemberian per oral
Quinolone	Siprofloksasin 2x500 mg 1 minggu Ofloksasin 2 x (200-400) 1 minggu Pefloksasin 1x400 mg selama 1 minggu Fleroksasin 1x400 mg selama 1 minggu	Pefloksasin dan fleroksasin lebih cepat menurunkan suhu Efektif mencegah replaps Pemberian oral Anak tidak dianjurkan karena efek samping pada pertumbuhan tulang
Sefiksim	Anak: 1,5-2 mg/kg bb/ hari dibagi 2 dosis selama 10 hari	Aman untuk anak Efektif Pemberian per oral
Tiamfenikol	Dewasa: 4x500 mg Anak: 50 mg/kg bb/ hari selama 5-7 hari bebas panas	Dapat untuk anak dan dewasa Dilaporkan cukup sensitive pada beberapa daerah

Sumber: Rufaie, 2021

Terdapat resistensi bersama yang meluas terhadap pilihan pengobatan lini pertama sebelumnya dari ampisilin, amoxicillin dan kloramfenikol (dikenal sebagai '*resistensi multidrug*') dan penurunan kerentanan terhadap ciprofloxacin, obat lini pertama saat ini (Kuijpers *et al.*, 2017)

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa fluorokuinolon, termasuk siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin dan gatifloksasin merupakan obat pilihan yang optimal untuk pengobatan demam tifoid, khususnya pada dewasa dan anak di beberapa negara. Tingkat efikasinya yang tinggi serta efek sampingnya yang rendah, membuat obat ini banyak digunakan secara luas di beberapa wilayah di dunia. Namun akhir-akhir ini telah banyak ditemukan kasus demam tifoid yang resisten terhadap kuinolon (Ari Prayitno *et al.*, 2012). Peningkatan resistensi terhadap fluorokuinolon

menyebabkan peningkatan penggunaan sefalosporin generasi ketiga (misalnya: seftriakson, sefotaksim, sefiksim) dan azitromisin di Asia Selatan (Patil *et al.*, 2019).

Pemberian obat sefalosporin generasi ketiga seperti seftriakson atau sefotaksim diindikasikan pada kasus-kasus yang resisten terhadap obat kloramfenikol dan obat antibiotik untuk demam tifoid lainnya. Strain yang resisten umumnya rentan terhadap obat sefalosporin generasi ini. Bahkan untuk beberapa kasus yang resisten terhadap fluorokuinolon, obat seftriakson dianggap masih sensitif dan membawa hasil yang baik bila digunakan sebagai terapi alternatif, bersama-sama dengan azitromisin dan sefiksim. Pemberian seftriakson sebaiknya diberikan selama 14 hari, karena bila diberikan selama 7 hari, kemungkinan relapsnya bertambah dalam 4 minggu setelah terapi seftriakson dihentikan (Ari Prayitno *et al.*, 2012). Efek terapi paling ekstensif adalah dengan siprofloksasin (Hartanto, 2021).

### C. Uji sensitivitas antibiotik

Uji sensitivitas antibiotik merupakan tes yang digunakan untuk menguji kepekaan suatu bakteri terhadap suatu antibiotik. Uji sensitivitas bertujuan untuk mengetahui efektifitas dari suatu antibiotik (Khusuma *et al.*, 2019). Meneliti pola sensitivitas antibiotik terhadap suatu bakteri patogen merupakan hal yang sangat penting untuk menyesuaikan pengobatan terbaru dan melihat manfaat dari pengobatan sebelumnya. (Perdana *et al.*, 2016).

Dasar penggolongan antibiotik yang sensitif, intermediet maupun resisten didasarkan pada antibiotik yang melalui pengujian laboratorium dan disesuaikan dengan kriteria standar baku dari masing-masing jenis antibiotik. Standar dari tiap antibiotik berbeda terhadap suatu bakteri tertentu yang diujikan. Hasil pengujian tersebut kemudian ditandai dengan huruf "S" (sensitive) dan "I" (intermediet) sedangkan antibiotik resisten ditandai dengan huruf "R" (Perdana *et al.*, 2016).

Implikasi hasil sensitif adalah kemungkinan besar pasien akan memberi respon yang baik dengan dosis antibiotik yang tepat. Hasil resisten, menunjukkan bahwa kemungkinan besar hasil terapi dengan antibiotik tersebut akan gagal (Timan *et al.*, 2018). Pola resistensi yang terjadi sangat tergantung dari pola atau sifat bakteri dan penggunaan antibiotik dan penatalaksanaan penyakit serta kecepatan resistensi bakteri terhadap antibiotik (Perdana *et al.*, 2016). Hasil intermediet menunjukkan kemungkinan antibiotik akan berhasil apabila diberikan dalam dosis yang lebih tinggi sepanjang dosis tersebut masih berada dalam level aman (Rahmawati *et al.*, 2019).

Uji sensitivitas bakteri terhadap suatu antibiotik dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu: difusi cakram (*diffusion test*), pengenceran atau dilusi (*dilusi test*), *automated instrumen system* (Khusuma *et al.*, 2019).

#### 1. Diffusion test

Metode difusi cakram telah distandardisasi terutama untuk menguji bakteri yang cepat tumbuh. Untuk bakteri yang sulit tumbuh dan anaerob, metode harus dimodifikasi khusus. Diameter zona inhibisi dipengaruhi oleh kecepatan difusi antimikroba melalui agar yang berbeda pada masing-masing antimikroba, tergantung pada ukuran molekul dan kapasitas hidrofilitiknya (Timan *et al.*, 2018).

Jumlah antimikroba pada setiap cakram antimikroba telah ditentukan ketika antimikroba tersebut dikembangkan oleh pabriknya. Cakram antimikroba harus disimpan pada suhu 2 – 8°C atau dibekukan pada suhu -20°C, atau lebih dingin pada *non-frost-free-freezer*. Cakram yang mengandung antimikroba beta laktam harus disimpan dalam keadaan beku untuk menjamin kualitas potensi antimikroba, walaupun sejumlah kecil cakram dapat disimpan dalam lemari pendingin (*refrigerator*) untuk stok selama 1 minggu. Wadah cakram antimikroba yang belum dibuka, harus dikeluarkan dari *refrigerator* atau *freezer* selama 1 - 2 jam sebelum digunakan. Hal ini bertujuan agar suhu cakram antimikroba sesuai dengan suhu kamar sebelum wadahnya dibuka, sehingga meminimalisasi kondensasi yang dapat terjadi ketika udara hangat bersentuhan dengan cakram yang dingin (Timan *et al.*, 2018).

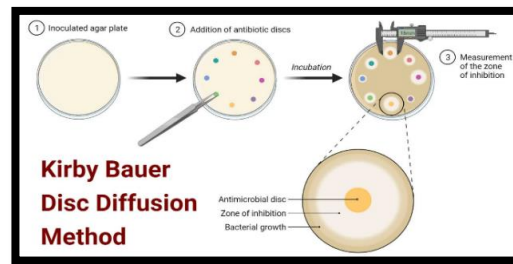
Medium agar yang direkomendasikan untuk uji difusi cakram adalah agar Muller Hinton (MH). Agar MH yang dipilih karena: memiliki reproduibilitas yang baik antar *batch* untuk uji kepekaan antimikroba mengandung inhibitor surfonamid, trimetoprim dan tetrasiklin dalam kadar rendah mendukung pertumbuhan sebagian besar bakteri yang tumbuh cepat dan pengalaman penggunaan bertahun-tahun menunjukkan data yang baik. Ketebalan agar yang melebihi 4 mm dapat menyebabkan hasil resisten palsu (zona hambatan lebih kecil dari yang seharusnya). Ketebalan agar yang kurang dari 4 mm dapat menyebabkan hasil sensitif palsu (zona hambatan lebih besar dari yang seharusnya) (Timan *et al.*, 2018).

Inokulasi harus dilakukan menggunakan inokulum yang sudah distandardisasi pada 0,5 McFarland. Inokulum dapat dipersiapkan dengan metode pertumbuhan (*growth method*) atau metode suspensi langsung (*direct suspension*) pada metode pertumbuhan, 4 atau 5 koloni bakteri yang tumbuh *over night* (18-24 jam

inkubasi) diinokulasikan pada media cair yang mendukung pertumbuhan yang baik (seperti *tryptic soy broth*). Media cair diinkubasi pada 35°C hingga mengalami kekeruhan, kemudian suspensi diencerkan hingga mencapai 0,5 McFarland Barium sulfat ( $\text{BaSO}_4$ ) atau kekeruhan partikel lateks standar, kira-kira setara dengan  $10^4$  CFU (*Colony Forming Unit*)/mL. standard 0,5 McFarland dapat dibeli komersial atau dibuat sendiri menurut petunjuk CLSI (*Clinical Laboratory Standard Institute*). Ketepatan standard 0,5 McFarland harus diverifikasi dengan menggunakan spektrofotometer dengan jalur cahaya 1 cm untuk standard 0,5 McFarland, absorbansi pada Panjang gelombang 625 nm harus berkisar antara 0,08-0,13. Setelah suspensi inokulum dipersiapkan, inokulasi harus dilakukan dalam waktu 15 menit karena penundaan yang lebih lama akan menyebabkan perubahan pada jumlah bakteri dalam suspensi (Timan *et al.*, 2018).

Dalam waktu 15 menit setelah agar MH diinokulasi dengan suspensi bakteri maka cakram antimikroba harus diletakkan di permukaan agar MH. Jarak yang ideal antara 2 pusat cakram antimikroba adalah 24 mm. Cakram antimikroba diletakkan satu per satu dengan menggunakan forsep steril. Sebaiknya untuk plat berdiameter 10 cm, hanya diletakkan maksimum 5 cakram dan untuk plat berdiameter 15 cm, hanya diletakkan maksimum 12 cakram. Setelah menyentuh permukaan agar MH, antimikroba akan segera berdifusi sehingga bila terjadi salah peletakkan cakram, letak cakram tidak boleh dipindah (Timan *et al.*, 2018).

Maksimum 15 menit setelah cakram diletakkan, plat agar MH harus diletakkan terbalik dan diinkubasi pada 35°C, udara biasa. Keterlambatan inkubasi lebih dari 15 menit akan menyebabkan antimikroba akan mengalami predifusi yang berlebihan sehingga berpotensi mengubah interpretasi hasil. Plat agar MH dilaporkan hasil setelah inkubasi selama 16-18 jam. Diameter zona hambatan diukur dengan menggunakan caliper atau penggaris. Pada agar MH tanpa suplementasi, pembacaan zona hambatan dilakukan dengan membalikkan plat agar MH dengan sinar lampu dibelakangnya dan diukur pada bagian dasar plat MH. Batas zona hambatan adalah area dimana tidak ada pertumbuhan bakteri (Timan *et al.*, 2018).



Gambar 2.1 Metode diffusion test  
Sumber: BioRader.com

Untuk meyakinkan hasil uji kepekaan antimikroba maka perlu dilakukan pemantapan mutu dengan menggunakan kuman kontrol *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (Timan *et al.*, 2018).

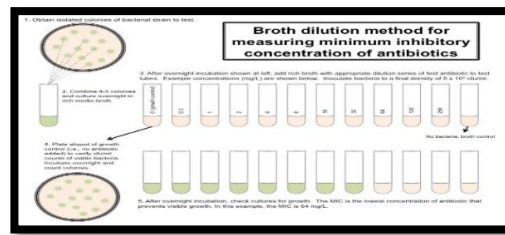
Difusi cakram masih merupakan metode AST (*antibiotic susceptibility test*) yang terjangkau, akurat, andal, dan sangat terstandarisasi dengan keunggulan biaya konsumsi yang rendah, pengujian obat yang fleksibel, dan pengenalan fenomena tambahan seperti sinergisme untuk mendeteksi ESBL dan / atau antagonisme untuk mendeteksi mMLS atau AmpC (Hombach *et al.*, 2017). Namun, kelemahan utama dari proses ini adalah memerlukan pemrosesan manual dan tidak memiliki otomatisasi. Lebih lanjut, proses ini hanya memberikan hasil kualitatif dan bukan kuantitatif (Behera *et al.*, 2019).

## 2. Dilution Test

Di luar uji cakram, ada pula prosedur uji *Minimum Inhibitory concentration* (MIC) semi kuantitatif. Uji ini lebih akurat mengukur konsentrasi antibiotic yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan suatu inoculum standar dalam keadaan yang telah ditetapkan. Metode yang digunakan adalah mikrodilusi semiotomatis (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014)

Untuk pengukuran kuantitatif aktivitas antimikroba, pengenceran antimikroba dapat digabungkan ke dalam kaldu atau media agar, yang kemudian diinokulasi dengan organisme yang diuji. Konsentrasi terendah yang menghambat pertumbuhan setelah inkubasi semalaman disebut konsentrasi hambatan minimum/KHM (*minimum Inhibitory concentration/MIC*) zat tersebut. Untuk menilai kemungkinan respon klinis obat, nilai KHM ini kemudian dibandingkan dengan konsentrasi obat (Vandepitte *et al.*, 2011). Uji MIC memberikan perkiraan jumlah obat yang lebih tepat yang diperlukan untuk menghambat

pertumbuhan *in vitro* sehingga membantu menentukan regimen dosis yang diperlukan (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014)



Gambar 2.2 metode dilution test

Sumber: labome.com

Uji pengenceran agar memakan waktu, dan penggunaannya terbatas pada keadaan khusus. Tes pengenceran kaldu tidak praktis dan jarang digunakan. Keuntungan dari pengenceran microbroth tes adalah mereka memungkinkan dilaporakannya hasil kuantitatif yang menunjukkan obat tertentu yang diperlukan untuk menghambat atau membunuh Mikroorganisme yang diuji. (Geo. F. Brooks *et al.*, 2014)

### 3. Automated Instrumen System

BioMerieux sebagai pelopor pengotomatan (otomatisasi) di bidang mikrobiologi, khususnya pengenalan identifikasi dan kepekaan sensitifitas antimikroba, kembali mempersembahkan produk andalan baru, yaitu Vitek-2 Compact. Alat ini merupakan hasil pengembangan terbaru Vitek-2 teknologi dan merupakan alat bersistem otomatis tinggi *Highly Automatic System* untuk uji pengenalan tes identifikasi dan kepekaan sensitifitas antimikroba berdasarkan asas prinsip *Advanced Colorimetry dan Turbidimetry*. Sehingga memungkinkan hasil pengendalian identifikasi dan kepekaan sensitifitas antimikroba selesai dalam waktu 5–8 jam (Prihatini *et al.*, 2018).



Gambar 2.3 Alat Vitek-2 compact

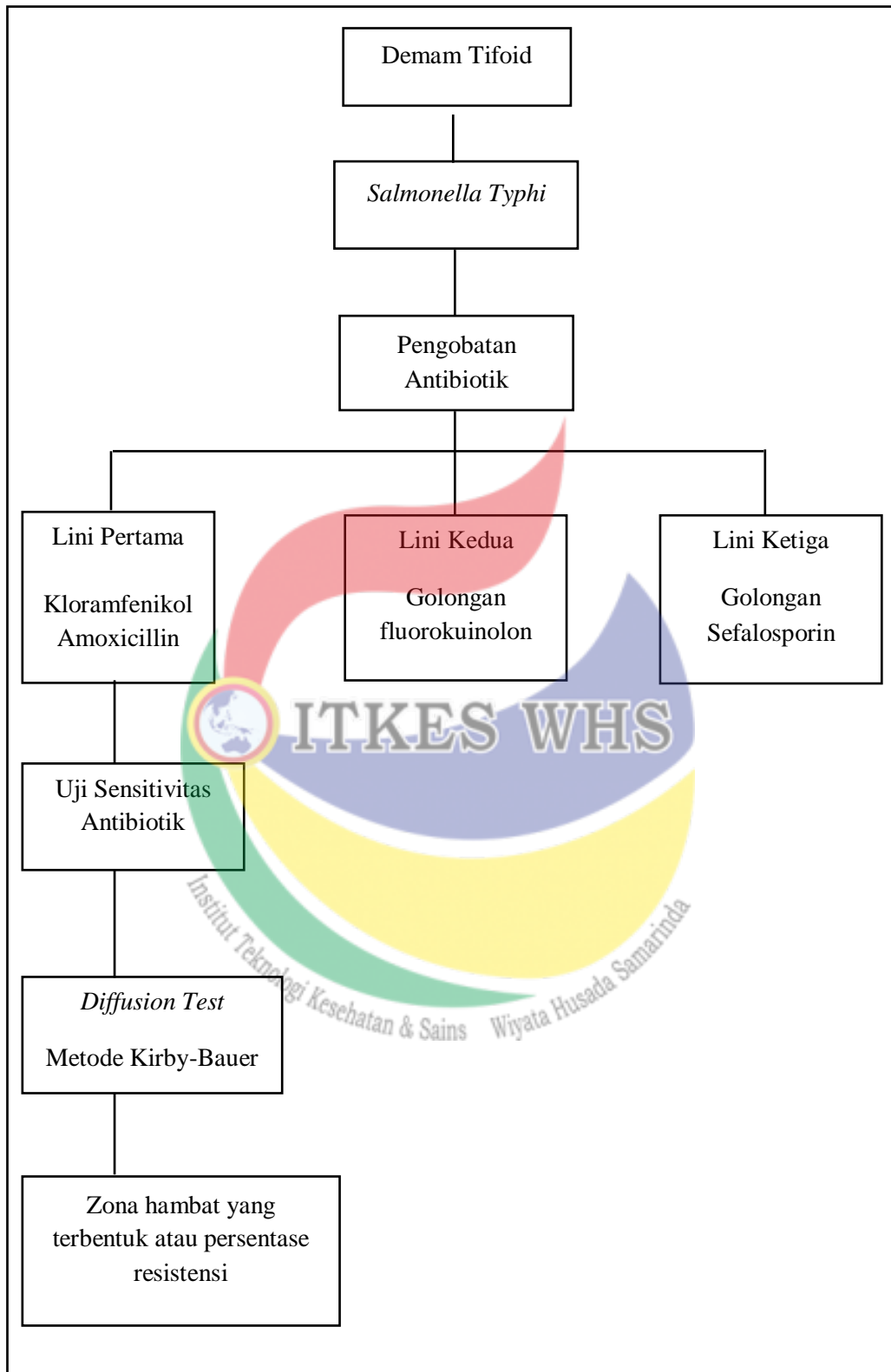
Sumber: (Prihatini *et al.*, 2018)

Teknologi terbaru menggunakan Vitek-2 compact ini memudahkan pemakaiannya, yaitu hanya dengan 3 tahap pemeriksaan yang akan mudah diperoleh hasil pengendalian identifikasi dan kepekaan sensitifitas antibiotik yang sudah diabsahkan validasi dan ditafsirkan interpretasikan sesuai dengan bakuan standar internasional (CLSI=*Clinical laboratory Standard International*). Tiga tahapan tersebut adalah: persiapan dan pembakuan standarisasi kekeruhan inokulum, memasukkan data dengan sistem sandi batang barcode dan memasukkan kartu ke dalam alat instrumen. Selanjutnya seluruh proses penanaman inokulasi, pemeraman inkubasi, pembacaan, pengabsahan validasi dan penafsiran interpretasi hasil akan dilakukan secara otomatis oleh alat. Bahkan pemeriksaan yang sudah selesai dapat mengeluarkan hasil rekam cetak (*print-out*) secara otomatis, sedangkan kartu ID/AST (*Identification/Antimicroba Sensitivity Test*) oleh sistemnya secara otomatis akan dibuang ke tempat sampah. Hasil pemeriksaan ini juga dapat langsung terhubung koneksi dengan LIS (*Laboratory Information System*). Di samping kartu Vitek-2 dan larutan salin steril tidak ada lagi zat pereaksi reagensia tambahan yang diperlukan (Prihatini *et al.*, 2018).

Vitek-2 compact memiliki perangkat lunak (*software*) yang mudah digunakan. Dengan hasil pemeriksaan yang cepat dan tepat akurat tentunya akan memberikan dampak positif bagi penderita, laboratorium dan peklinik. Bagi penderita, biaya akan lebih kecil karena masa perawatan berkurang dari biasanya. Bagi laboratorium, terdapat penghematan waktu dan tenaga, selain itu terdapat kepercayaan diri dalam mengeluarkan hasil pemeriksaan. Bagi peklinik, diagnosis yang benar memberikan ketepatan terapi antibiotik, sehingga dapat mengurangi pemakaian antibiotik yang tidak tepat yang pada akhirnya akan mengurangi MDRO (*Multi Drug Resistant Organisme*). Dibandingkan dengan cara menggunakan pedoman/manual (konvensional) memerlukan waktu > 12 jam tetapi dengan VITEK-2 hanya memerlukan waktu 1,5 jam (Prihatini *et al.*, 2018).

Kendala yang dihadapi seperti biaya untuk rumah sakit atau laboratorium pemerintah masih cukup tinggi sebab biaya disesuaikan dengan kemampuan daerah masing-masing. Software harus tersedia cukup dan berkesinambungan mengingat hasil pemeriksaan harus segera disampaikan kepada peklinik (Prihatini *et al.*, 2018).

#### D. Kerangka Teori



## BAB III

### METODOLOGI PENELITIAN

#### A. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Metode penelitian yang digunakan adalah literatur review. Metode literatur review merupakan bentuk penelitian yang dilakukan melalui penelusuran dengan membaca berbagai sumber baik buku, jurnal, dan terbitan-terbitan lain yang berkaitan dengan topik penelitian, untuk menjawab isu atau permasalahan yang ada.

Pada bagian ini juga berisi tentang penjelasan sumber pencarian literatur review menggunakan elektronik based yang ber-ISSN, jurnal nasional terakreditasi atau terindeks sinta seperti Biomed Central, DOAJ, Portal Garuda, Google Scholar, Elsevier, CINAHL, Pubmed, dan jurnal internasional bereputasi baik (teindeks scopus, *web of science*, Thomson dll) dan sumber database lainnya yang dilengkapi dengan DOI pada setiap artikel. Pada strategi pencarian literatur review juga dijelaskan tentang proses pencarian yang dilakukan dengan menyebutkan kata kunci yang digunakan.

Sumber literatur review yang digunakan dalam penelitian ini ditelusuri melalui Google Scholar, Pubmed, DOAJ, dan Science Direct, dengan menggunakan kata kunci *Salmonella typhi*, demam tifoid, pola sensitivitas, *multidrug resistance*, *antibiotic*, kloramfenikol, amoxicillin, diffusion test.. Penelusuran dilakukan sejak akhir bulan Januari 2021 sampai dengan akhir bulan Februari 2021.

#### B. Kriteria Literatur Review

Kriteria jurnal, artikel, yang disaring berdasarkan dengan judul literatur review dari kata kunci. Jurnal, artikel, dan book akan disaring kembali dengan melihat keseluruhan teks.

1. Artikel yang mengandung kata kunci yang sama dengan topik penelitian
2. Artikel merupakan full paper dan tidak terbatas pada metode penelitian tertentu.
3. Artikel merupakan terbitan minimal tahun 2016

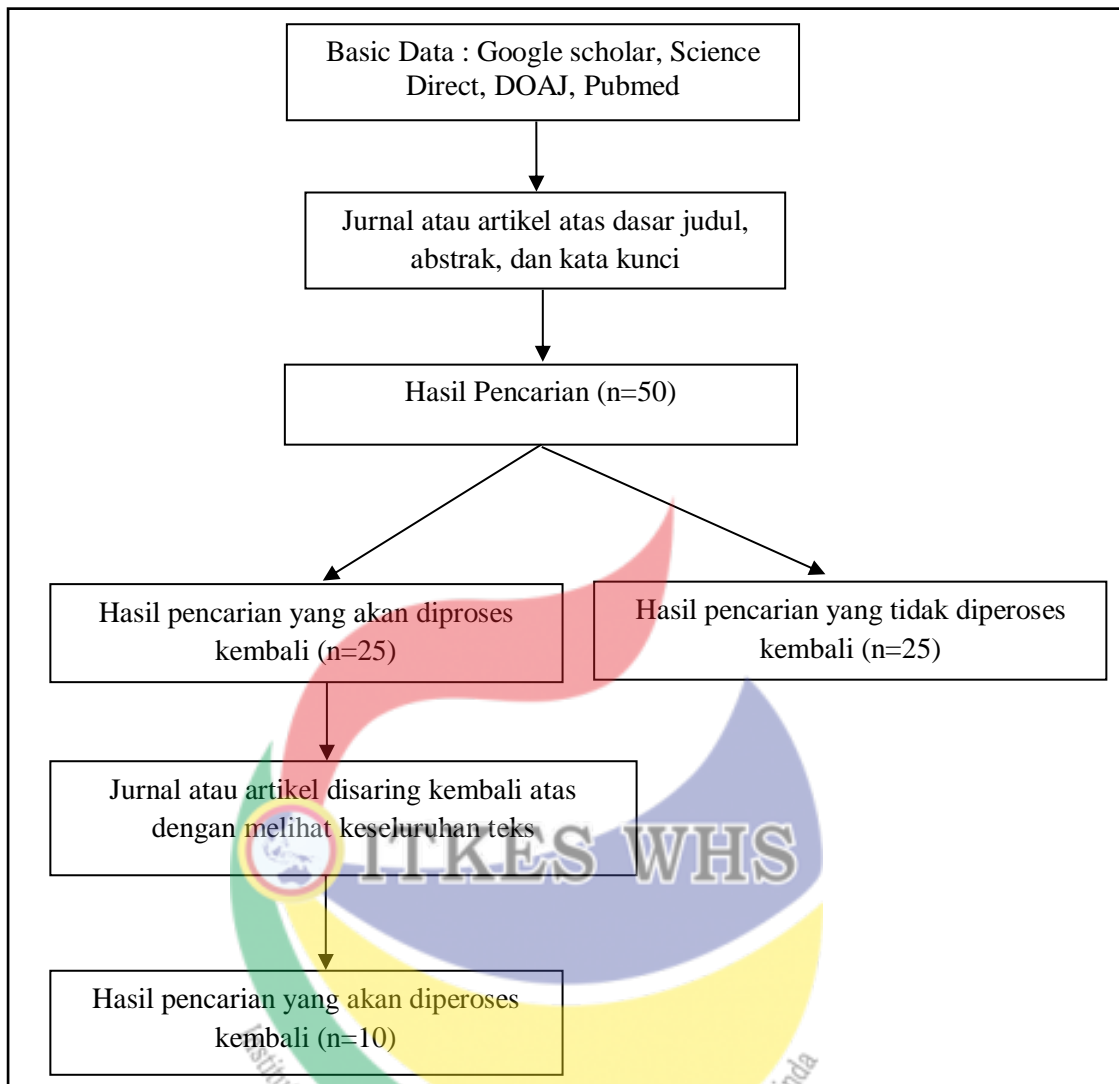
Tabel 3.2 Hasil temuan data literature review

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Pubmed	7	3
DOAJ	5	3
Science Direct	2	0
Google Scholar	36	4
Jumlah	50	10

Tabel 3.3 Format PICOS dalam Literature Review

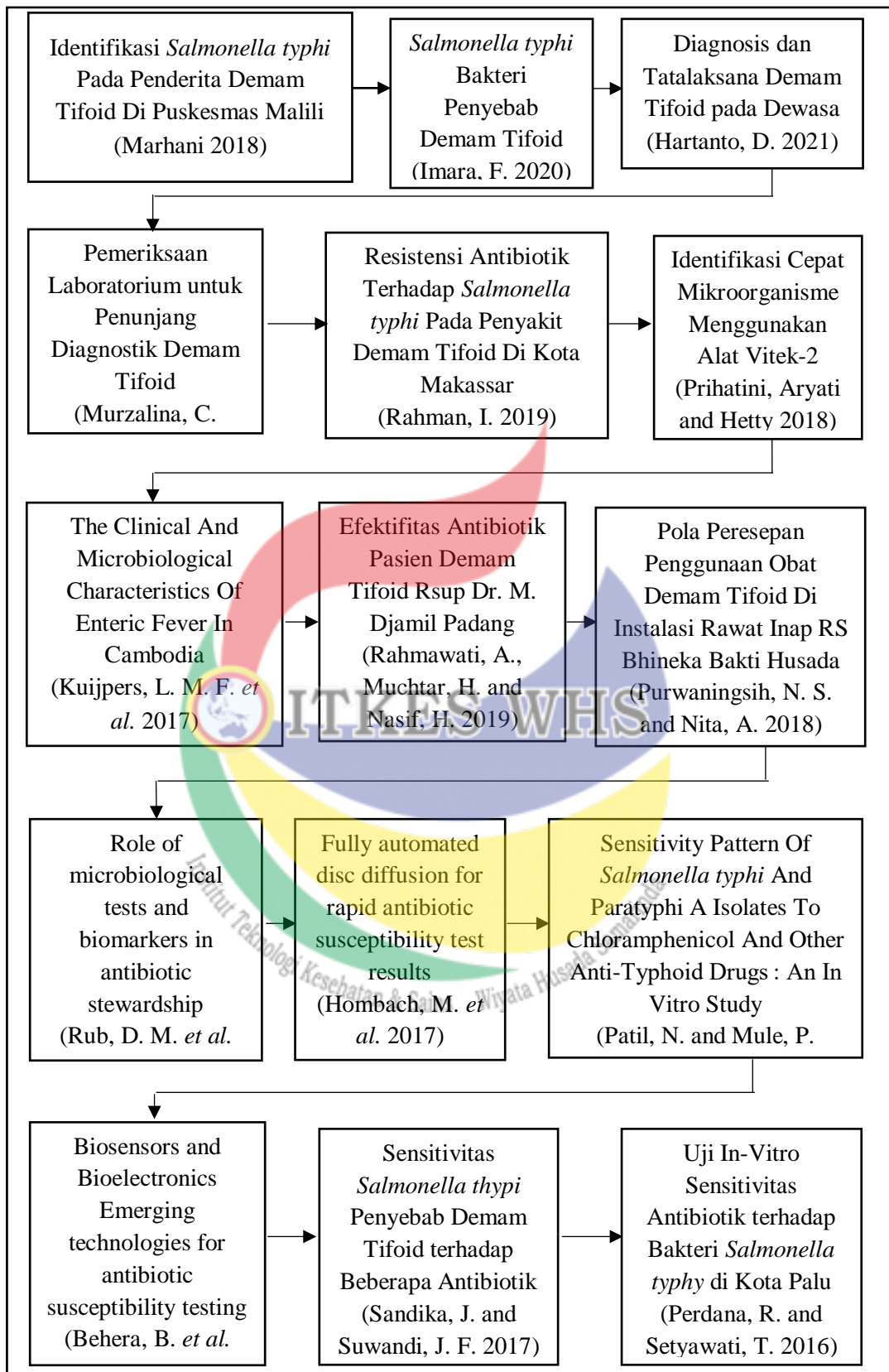
Kriteria	Inklusi	Ekstensi
<i>Population/ Problem</i>	Jurnal nasional dan internasional yang berhubungan dengan topik pola sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid	Jurnal nasional dan internasional yang tidak berhubungan dengan topik pola sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid
<i>Intervention</i>	Adanya pengaruh pola sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid	Tidak ada pengaruh pola sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid
<i>Comparison</i>	Tidak ada faktor pembanding	Tidak ada faktor pembanding
<i>Outcome</i>	Adanya hubungan pola sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada pasien demam tifoid	Tidak ada hubungan antara pola sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada pasien demam tifoid
<i>Study Design</i>	<i>cross-sectional, experimental study, retrospective analysis</i>	Literature review
Tahun Terbit	Artikel atau jurnal yang terbit tahun 2016 ke atas	Artikel atau jurnal yang terbit sebelum tahun 2016
Bahasa	Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia	Selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia

### C. Tahapan Literature Review



Skema 3.2 Tahapan Literature Review

#### D. Peta Literature Review



Skema 3.3 Peta Literature Review

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil

Berdasarkan hasil penelitian studi literatur setelah menelaah jurnal yang berkaitan dengan judul pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada penderita demam tifoid dalam kurun waktu 2016-2021. Proses pengumpulan *literature* dilakukan dengan pemilihan jurnal atau artikel dari 50 jurnal menjadi 10 jurnal terpilih, dengan 2 jurnal nasional dan 8 jurnal internasional. Proses pencarian dilakukan melalui elektronik based yang terakreditasi dan terindeks seperti Google Scholar (n=4), Pubmed (n=3), DOAJ (3). Data disajikan dalam bentuk tabel yang memuat rangkuman dari jurnal yang terpilih sebagai berikut:

Tabel 4.1 Hasil studi literatur review dari 10 jurnal yang direview

No	Peneliti	Hasil
1	Priyatam Khadka, Januka Thapaliya and Shovana Thapa (2021)	Digunakan sampel darah dan didapatkan 62 isolat. Uji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Muller-Hinton. 62 isolat <i>Salmonella typhi</i> , sensitif terhadap antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol (100%).
2	Aqsa Aslam, Sahibzada Ahmed Kharal, Maria Aslam, Almas Raza (2021)	Digunakan sampel darah yang diterima dalam botol kultur. Uji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Mueller-Hinton. 50 isolat <i>Salmonella typhi</i> , 96% sensitif terhadap amoxicillin dan 70% resisten terhadap kloramfenikol
3	Ismail Rahman (2019)	Digunakan sampel darah yang terdiri atas 20 isolat <i>Salmonella typhi</i> yang telah diidentifikasi. Uji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Mueller-Hinton. Diperoleh 20 sampel isolat <i>Salmonella typhi</i> , sampel masih sensitif amoxicillin 17 (85%) dan kloramfenikol 12 (60%)
4	Awadhesh Kumar Jha, Kali Charan Rajak, Imtiaz Ahmad, Shuvendu Das Gupta, Chandan Kumar Poddar, Ramannand Kumar Pappu, Maheshwar Narayan Singh, S. K. Shah (2019)	Digunakan sampel dan didapatkan 120 isolat yang akan diuji sensitivitasnya dengan metode diffusion test Kirby-Bauer menggunakan agar Muller-Hinton. 120 isolat yang diteliti didapatkan 104 diisolasi (86.66%) sensitif terhadap amoxicillin dan 110 (91,67%) sensitif terhadap kloramfenikol

No	Peneliti	Hasil
5	Mohammed Rafiuddin Rashed, Ashish Yadav, Ramakrishna Pai Jakribettu (2019)	Digunakan sampel darah yang didapatkan 37 isolat yang diuji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Mueller-Hinton. Dari 37 sampel ditemukan sensitif terhadap amoxicillin dan kloramfenikol sebesar 100%
6	Dawit Admassu, Gudina Egata and Zelalem Teklemariam (2019)	Digunakan sampel darah dan didapatkan 14 isolat yang diuji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan menggunakan agar Mueller-Hinton. Didapatkan 14 Isolat <i>Salmonella typhi</i> dinyatakan resisten 100% terhadap antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol
7	Lucky H. Moehario, T. Robertus, Enty Tjoa, Wani D. Gunardi, Angela Ch. M. Nusatia and Daniel Edbert (2018)	Digunakan sampel darah dari pasien rawat inap yang menderita demam tifoid, biakan dan identifikasi bakteri. Uji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer. Didapatkan sensitivitas <i>Salmonella typhi</i> terhadap amoxicillin dan kloramfenikol berkisar dari 96,5-100%
8	Shesh Raj Patel, Sujit Bharti, Chandra Bhan Pratap, Gopal Nath (2017)	Digunakan sampel darah yang kemudian dilakukan isolasi dan diidentifikasi karakterisasi dengan uji biokimia dan aglutinasi serologis didapatkan <i>Salmonella typhi</i> . Isolat tersebut dilakukan uji sensitivitas dengan metode diffusion test Kirby-Bauer. 47 isolat <i>Salmonella typhi</i> sensitif terhadap kloramfenikol 46 (97,9%) dan resisten terhadap amoxicillin 18 (38,3%)
9	Reska Perdana, Tri Setyawati (2016)	Sampel yang digunakan merupakan isolate murni bakteri <i>Salmonella typhi</i> yang berasal dari pasien dan telah di biakan. Uji sensitivitas antibiotik menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Muller-Hinton. Diameter rata-rata yang terbentuk dari antibiotic kloramfenikol sebesar 23,06 mm dan amoxicillin 21,13 mm presentase sebesar 100% sensitif
10	Vilas Kamble, Dipali Somkuwar and Sushilkumar Wankhade (2016)	Isolasi dan karakterisasi <i>Salmonella typhi</i> dari spesimen darah. Uji sensitivitas menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Mueller-Hinton. 230 isolat <i>Salmonella typhi</i> menunjukkan resisten tinggi terhadap amoxicillin sebesar 228 (99,13%) pada kloramfenikol sebesar 182 (79,13%)

Pada hasil studi literature review dari 10 jurnal tersebut, sampel yang digunakan yaitu sampel darah. Uji sensitivitas antibiotik pada 10 jurnal tersebut menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer dengan agar Mueller-Hinton.

Tabel 4.2 Karakteristik pasien pada penderita demam tifoid

No	Peneliti	Usia (tahun)	Jenis Kelamin	Riwayat Penggunaan Antibiotik
1	Khadka <i>et al.</i> , 2021	1-14	Laki-laki	Ada
2	Aslam <i>et al.</i> , 2021	1-10	Laki-laki	Tidak disebutkan
3	Jha <i>et al.</i> , 2019	Berbagai usia	Tidak disebutkan	Tidak ada
4	Rashed <i>et al.</i> , 2019	>18	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan
5	Admassu <i>et al.</i> , 2019	16-30	Laki-laki	Ada
6	Kamble <i>et al.</i> , 2016	Tidak disebutkan	Perempuan	Tidak disebutkan

Penelitian yang dilakukan (Khadka *et al.*, 2021) dan (Aslam *et al.*, 2021) menunjukkan demam tifoid lebih banyak terjadi pada kelompok umur anak-anak. Sedangkan penelitian oleh (Rashed *et al.*, 2019) dan (Admassu *et al.*, 2019) menunjukkan demam tifoid lebih banyak terjadi pada kelompok umur dewasa. Berdasarkan jenis kelamin pada penelitian (Kamble *et al.*, 2016) menunjukkan demam tifoid dialami oleh perempuan. Sedangkan penelitian oleh (Khadka *et al.*, 2021), (Aslam *et al.*, 2021) dan (Admassu *et al.*, 2019) menunjukkan demam tifoid banyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki, hal ini disebabkan karena laki-laki memiliki lebih banyak paparan di luar ruangan dan lebih mungkin untuk mengkonsumsi makanan jalanan dibandingkan perempuan.

Tabel 4.3 Penggunaan jenis media penyubur pada beberapa jurnal review

No	Peneliti	Media Penyubur
1	Khadka <i>et al.</i> , 2021	Brain Heart Infusion (BHI)
2	Aslam <i>et al.</i> , 2021	Tryptic Soy Broth (TSB)
3	Admassu <i>et al.</i> , 2019	Tryptic Soy Broth (TSB)
4	Kamble <i>et al.</i> , 2016	Brain Heart Infusion (BHI)

Penggunaan media penyubur pada penelitian (Khadka *et al.*, 2021) dan (Kamble *et al.*, 2016) digunakan media Brain Heart Infusion (BHI). Penelitian (Aslam *et al.*, 2021) dan (Admassu *et al.*, 2019) menggunakan Tryptic Soy Broth (TSB) sebagai media penyubur.

Tabel 4.4 Presentase resistensi antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol

No	Peneliti	Antibiotik	
		Amoxicillin	Kloramfenikol
1	Khadka <i>et al.</i> , 2021	100% sensitif	100% sensitif
2	Aslam <i>et al.</i> , 2021	96% sensitif	70% sensitif
3	Rahman, 2019	85% sensitif	60% sensitif
4	Jha <i>et al.</i> , 2019	86.66% sensitif	91.67% sensitif
5	Rashed <i>et al.</i> , 2019	100% sensitif	100% sensitif
6	Admassu <i>et al.</i> , 2019	100% resisten	100% resisten
7	Moehario <i>et al.</i> , 2018	96,5%-100% sensitif	96,5%-100% sensitif

No	Peneliti	Antibiotik	
		Amoxicillin	Kloramfenikol
8	Patel <i>et al.</i> , 2017	38,3% resisten	97,9% sensitif
9	Perdana <i>et al.</i> , 2016	100% sensitif	100% sensitif
10	Kamble <i>et al.</i> , 2016	99.13% resisten	79.13% resisten

Persentase resistensi antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol pada beberapa jurnal terdapat persamaan dan perbedaan. Keberagaman tingkat sensitivitas tersebut dapat diakibatkan oleh banyaknya faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat sensitivitas suatu antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi* tersebut.

Penelitian yang didapatkan (Khadka *et al.*, 2021) di negara Nepal, dengan melakukan studi *cross-sectional* yang dilakukan satu tahun pada April 2017 - Maret 2018 menggunakan sampel darah yang didapat dari pasien anak-anak sampai usia 14 tahun. Dengan gejala klinis berupa demam ringan, nyeri perut, sakit tenggorokan, kehilangan nafsu makan. Kemungkinan alasan dalam pemilihan kategori umur tersebut dikarenakan kebiasaan makan siang di Dhaba lokal dan hotel, dimana fasilitas cuci tangan tidak tersedia bahkan makanan jarang segar. Berdasarkan jenis kelamin lebih tinggi pada laki-laki 55 (5,5%). Pada penelitian ini digunakan sampel darah yang kemudian dikultur dalam kaldu BHI, selanjutnya dilakukan isolasi dan identifikasi isolat dengan teknik mikrobiologi standar-biotipe (morfologi koloni, reaksi pewarnaan, dan karakteristik biokimia). Sampel dianggap steril jika tidak ada pertumbuhan bakteri yang diamati pada sub-kultur setelah 7 hari inkubasi aerobik pada 37°C. Didapatkan 62 isolat *Salmonella typhi*. Uji sensitivitas *Salmonella enterica* terhadap antibiotik diuji dengan metode difusi cakram modifikasi metode Kirby-Bauer pada agar Mueller-Hinton sesuai dengan prosedur standar yang direkomendasikan oleh *Clinical and Laboratory Standar Institut* (CLSI). Hasil menunjukkan bahwa pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol sensitif pada 62 sample sebesar 100%. Di negara Nepal infeksi sangat terkait dengan sosial ekonomi status rendah dan kondisi hidup yang tidak sehat. Sebagian besar daerah perkotaan di Asia Selatan dengan kepadatan penduduk yang terus meningkat dan kekurangan air bersih.

Studi *cross-sectional* pada jurnal (Aslam *et al.*, 2021) yang dilakukan dari Januari 2019 – Maret 2020, di negara Pakistan. Digunakan sampel darah, yang diterima dalam botol kultur. Botol-botol tersebut dimasukkan ke dalam incubator pada suhu 35°C selama 5 hari. Kemudian diinokulasi pada blood agar dan MacConkey dalam 72 jam selanjutnya diidentifikasi dengan morfologi koloni, pewarnaan gram, dan uji oksidase. Didapatkan 50 kultur darah positif *Salmonella typhi* dengan 34 (68%) pasien laki-laki,

mayoritas (60%) pasien dengan kultur positif adalah anak-anak dengan rentang usia 1-10 tahun, diikuti oleh kelompok usia 11-20 tahun (26%). Pengujian sensitivitas antibiotik dilakukan dengan menggunakan metode diffusion test Kirby-Bauer. Suspensi organisme dibuat dengan mencampurkan 3-4 koloni organisme dalam salin normal dan dicocokkan dengan standar kekeruhan 0,5 McFarland. Suspensi dioleskan secara merata pada cawan agar Mueller-Hinton menggunakan swab steril, dan cakram antibiotic diletakkan pada cawan dengan teknik aseptik, inkubasi selama 18-24 jam pada suhu 35°C dan diameter zona antibiotik dievaluasi menurut *Clinical and Laboratory Standards Institutes* (CLSI). Didapatkan 96% isolat sensitif terhadap amoxicillin dan 70% isolat resisten terhadap kloramfenikol. Resistensi tersebut dikarenakan penatagunaan antibiotik yang tidak tepat serta pengawasan antibiotik yang buruk pada negara Pakistan.

Penelitian (Rahman, 2019) yang dilaksanakan pada bulan Mei 2016 di Indonesia. Penelitian tersebut menggunakan sampel darah dari penderita yang didiagnosa suspek demam tifoid, sampel tersebut terdiri atas 20 isolat *Salmonella typhi* yang telah diidentifikasi. Selanjutnya dilakukan pengujian sensitivitas dengan metode diffusion test dengan menggunakan agar Mueller-Hinton. Diperoleh hasil bahwa antibiotik kloramfenikol 12 (60%) sensitif dan antibiotik amoxicillin 17 (85%) sensitif terhadap antibiotik tersebut. Beberapa sampel masih menunjukkan adanya resistensi terhadap antibiotik tersebut. Resistensi tersebut disebabkan beberapa faktor diantaranya, penggunaan antibiotik yang sering, penggunaan antimikroba yang irrasional, penggunaan antimikroba baru yang berlebihan dan penggunaan antimikroba untuk jangka waktu lama.

(Jha *et al.*, 2019) melakukan penelitian dari Juli 2018-Agustus 2019 di India. Digunakan sampel darah, populasi sampel dari berbagai usia, jenis kelamin, dan tidak memiliki riwayat penggunaan antibiotik diikutsertakan dalam penelitian tersebut dengan kasus diduga secara klinis demam tifoid. Kemudian dilakukan kultur bakteri menggunakan agar MacConkey, agar xylose lysine deoxycholate (XLD), media Wilson Blair dan diidentifikasi dengan uji biokimia. Didapatkan 120 isolat yang kemudian diuji pola sensitivitasnya pada agar Muller Hinton dengan metode diffusi test, analisis ukuran zona hambat sesuai dengan *Clinical and Laboratory Standards Institut* (CLSI). Hasil menunjukkan derajat sensitivitas yang tinggi dari 120 sampel terhadap antibiotik amoxicillin 104 (86,66%) dan kloramfenikol 110 (91,67%).

Jurnal (Rashed *et al.*, 2019) dari data yang dikumpulkan secara retrospektif dari Januari 2013 – Desember 2017 di negara India. Dengan populasi sampel darah dari

pasien orang dewasa berusia diatas 18 tahun. Sampel positif menjalani identifikasi awal dengan pewarnaan Gram dan identifikasi definitif dengan biakan pada agar darah dan agar MacConkey. Sampel yang diidentifikasi sebagai *Salmonella typhi* menjadi sasaran uji sensitivitas antimikroba dengan metode difusi cakram Kirby-Bauer menurut pedoman CLSI. Hasil menunjukkan 37 isolat *Salmonella typhi* sensitif terhadap antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol sebesar 100%.

Studi *cross sectional* jurnal (Admassu *et al.*, 2019) pada 15 Februari-20 Maret 2016 yang dilakukan di Ethiopia Timur. Populasi sampel didapat dari pasien yang mayoritas berusia 16-30 tahun, jenis kelamin laki-laki, beberapa pasien memiliki riwayat demam tifoid sebelumnya, serta mempunyai riwayat penggunaan antibiotik. Sampel darah yang didapatkan menggunakan jarum suntik sekali pakai dipindahkan kedalam botol kultur darah Tryptic Soy Broth (TSB) diinkubasi kurang dari 7 hari pada suhu 37°C dan diamati setiap hari untuk pertumbuhan bakteri. Apabila terjadi pertumbuhan bakteri dilakukan subkultur menggunakan agar MacConkey, xylose lysine deoxycholate (XLD), dan agar Salmonella Shigella (SSA). Karakterisasi fenotipe isolat dilakukan dengan morfologi koloni, pewarnaan gram, dan uji biokimia. Didapatkan 14 isolat *Salmonella typhi*. Pengujian sensitivitas menggunakan metode difusi test Kirby-Bauer sesuai dengan pedoman *Clinical and Laboratory Standards Institutes* (CLSI). Inokulum standar yang setara dengan 0,5 MacFarland disiapkan dengan mencampurkan 3-5 koloni bakteri secara morfologis dari kultur murni, suspensi dioleskan secara merata pada agar Mueller-Hinton kemudian diinkubasi pada 37°C selama 24 jam. Hasil menunjukkan bahwa dari 14 isolat resisten terhadap kloramfenikol dan amoxicillin sebesar 100%. Hasil resistensi tersebut disebabkan terdapat pasien yang memiliki riwayat pengobatan antibiotik, pasien tersebut mungkin juga tidak dapat disembuhkan pada saat pengobatan karena pengobatan yang tidak memadai/tidak tepat atau resisten. Jurnal ini terdapat keterbatasan yaitu sampel pemeriksaan yang digunakan sedikit.

Penelitian (Moehario *et al.*, 2018) merupakan analisis retrospektif dari catatan laboratorium dari 4 rumah sakit pada 2012-2017 yang berlokasi di Jakarta, Indonesia. Pengumpulan darah dari pasien rawat inap yang menderita demam tifoid, dibiakan dan diidentifikasi bakteri. Didapatkan pola sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik amoxicillin dan kloramfenikol berkisar 96,5-100%. prosedur ini dilakukan sesuai rekomendasi dari *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) menggunakan metode difusi cakram. Namun populasi umur, jenis kelamin pada sample yang didapatkan tidak dijelaskan dari jurnal tersebut, serta prosedur untuk

mengetahui identifikasi *Salmonella typhi* tidak dijelaskan detail, dan jumlah sampel yang dikumpulkan dari Jakarta Barat dan Tangerang kurang dari 30. WHO merekomendasikan jumlah ideal isolat dalam pemeriksaan sensitivitas antibiotik adalah 30 atau lebih.

Pada jurnal (Patel *et al.*, 2017) di Dataran Gangga, peneliti tersebut menggunakan sampel darah dengan memiliki riwayat klinis demam tifoid akut, kemudian dilakukan isolasi dan diidentifikasi karakterisasi dengan uji biokimia dan aglutinasi serologis didapatkan *Salmonella typhi*. Isolat tersebut dilakukan uji sensitivitas dengan metode difusion test Kirby-Bauer dengan standar *Clinical and Laboratory Standards Institutes* (CLSI). Pengujian sensitivitas antibiotik dengan 47 isolat *Salmonella typhi* 46 (97,9%) isolate yang diamati sensitif terhadap kloramfenikol sedangkan resistensi tertinggi kedua pada jurnal ini yaitu antibiotik amoxicillin 18 (38,3%). Namun, penelitian ini hanya menggunakan sejumlah kecil isolat serta populasi umur, dan jenis kelamin pada sample yang didapatkan tidak dijelaskan dari jurnal tersebut.

Pada penelitian yang dilakukan (Perdana *et al.*, 2016) di negara Indonesia. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan isolat murni bakteri *Salmonella typhi* yang berasal dari pasien dan telah dibiakkan di Laboratorium Kesehatan Propinsi Sulawesi Tengah. Pengujian uji sensitivitas antibiotik dilakukan dengan menggunakan metode diffusion test Kirby-bauer, prosedur pengujian ini dimulai dengan menempatkan bakteri *Salmonella typhi* pada media Mueller-Hinton agar (MHA). Daya hambat dari antibiotik kloramfenikol sebesar 23,06 mm dan amoxicillin sebesar 21,13 mm, dari masing-masing pengukuran didapatkan bahwa kloramfenikol dan amoxicillin sensitif terhadap bakteri *Salmonella typhi* dengan presentase sensitivitas dari kedua antibiotik uji tersebut sebesar 100%. Namun populasi umur, dan jelas kelamin pada sample yang didapatkan tidak dijelaskan dari jurnal tersebut.

Jurnal (Kamble *et al.*, 2016) di India dalam 230 isolat, Isolat diperoleh dari spesimen darah isolat *Salmonella typhi* dari 93 (40,43%) laki-laki dan 137 (59,57%) dari pasien perempuan. Isolasi dan karakterisasi *Salmonella typhi* dari spesimen darah sebanyak 1 ml diinokulasikan ke dalam tabung berisi botol 9 ml kaldu BHI dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 72 jam. Inokulum yang dihasilkan dioleskan pada media selektif bismuth sulfite agar (BSA) dan agar xylose lysine deoxycholate (XLD) dan diinkubasi pada 37°C selama 72 jam, selanjutnya dikonfirmasi karakteristik morfologi dan uji biokimia. Pada pemeriksaan sensitivitas antibiotik dilakukan menggunakan metode difusi test Kirby-Bauer pada agar Mueller-Hinton. Hasil

resisten pada kloramfenikol mencapai 182 (79,13%) pada amoxicillin mencapai 228 (99,13%). Amoxicillin ditemukan sebagai antibiotik yang paling tidak efektif dibandingkan dengan semua antibiotik yang diuji pada jurnal tersebut. Resistensi tersebut dikarenakan penggunaan antibiotik secara terus menerus.

## B. Pembahasan

Uji sensitivitas antibiotik merupakan tes yang digunakan untuk menguji kepekaan suatu bakteri terhadap suatu antibiotik. Uji sensitivitas bertujuan untuk mengetahui efektifitas dari suatu antibiotik. Pada kasus demam tifoid, terapi yang biasanya di berikan berupa antibiotik. Dasar penggolongan antibiotik yang sensitif, intermediet maupun resisten didasarkan pada antibiotik yang melalui pengujian laboratorium dan disesuaikan dengan kriteria standar baku dari masing-masing jenis antibiotik.

Berdasarkan hasil penelitian dengan sumber jurnal terpilih, sampel yang digunakan yaitu sampel darah. Beberapa polupasi sampel dari penderita demam tifoid dengan rentan usia anak-anak hingga dewasa, dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Pasien yang mempunyai riwayat penggunaan antibiotik maupun tidak mempunyai riwayat penggunaan antibiotik diikut sertakan dalam beberapa jurnal yang dipilih. Kemudian dilakukan uji kultur bakteri yang selanjutnya dikonfirmasi karakteristik morfologi dan uji biokimia, didapatkan isolat *Salmonella typhi*. Penelitian sensitivitas antibiotik tersebut dilakukan dengan menggunakan prosedur uji sensitivitas antibiotik yang memakai agar Muller-Hinton metode diffusion Test Kirby-Bauer yang mengikuti rekomendasi dari *Clinical and Laboratory Standards Institutes* (CLSI) tahun 2018. Zona hambat yang terbentuk dari antibiotik amoxicillin menurut rekomendasi CLSI yaitu R:  $\leq 13$ mm, I: 14-17mm, S:  $\geq 18$ mm sedangkan untuk antibiotik kloramfenikol zona hambat yang terbentuk menurut rekomendasi CLSI yaitu R:  $\leq 12$ mm, I: 13-17mm, S:  $\geq 18$ mm.

Jurnal yang digunakan dalam literature review mencakup negara Nepal, Indonesia, Pakistan, India, Ethiopia. Penelitian (Khadka *et al.*, 2021) Di negara Nepal, demam tifoid merupakan salah satu diagnosis utama penyakit demam, hal tersebut terkait dengan sosial ekonomi status rendah dan kondisi hidup yang tidak sehat. Di Indonesia, demam tifoid banyak ditemukan baik di perkotaan maupun pedesaan. Penyakit tersebut berkaitan erat dengan kualitas yang berasal dari kebersihan pribadi dan sanitasi lingkungan seperti kebersihan makanan dan minuman yang rendah, kebersihan tempat-tempat umum (rumah makan, restoran) yang kurang, serta perilaku

masyarakat yang tidak mendukung untuk hidup sehat (Perdana *et al.*, 2016). Pada beberapa negara berkembang seperti India, Pakistan, Ethiopia demam tifoid telah menjadi masalah Kesehatan utama karena status sosial ekonomi yang buruk ditambah dengan fasilitas sanitasi yang buruk.

Pada tabel 4.2 berdasarkan kategori umur, lebih banyak terjadi pada kelompok umur anak-anak. Dimana pada usia tersebut anak cenderung kurang memperhatikan kebersihan diri serta kebiasaan jajan sembarangan yang dapat menyebabkan penularan demam tifoid (Ulfa *et al.*, 2018). Angka kejadian demam tifoid pada orang dewasa jauh lebih sedikit daripada anak-anak, hal ini dikarenakan usia dewasa yang memasuki usia produktif dan jauh lebih bisa memahami bagaimana untuk menjaga kebersihan diri sendiri, dan mengkonsumsi makanan yang sehat serta menghindari resiko terpapar suatu penyakit (Lifiyasari *et al.*, 2020).

Berdasarkan jenis kelamin pada tabel 4.2 demam tifoid lebih banyak terjadi pada laki-laki. Laki-laki lebih cenderung tertular demam enterik kemungkinan sebagai akibat dari bermain di luar ruangan dan makan dan minum makanan dari luar (Purwaningsih *et al.*, 2018). Sejalan dengan jurnal (Umair *et al.*, 2020) penjelasan yang masuk akal untuk dominasi laki-laki ini adalah fakta bahwa laki-laki memiliki lebih banyak paparan di luar ruangan dan lebih mungkin untuk mengkonsumsi makanan jalanan dibandingkan dengan wanita, konsumsi makanan jajanan merupakan faktor risiko penting untuk demam enterik.

Spesimen yang digunakan pada keseluruhan jurnal tersebut menggunakan sampel darah. Sedapat mungkin, pengambilan darah dilakukan sebelum antibiotik diberikan. Waktu terbaik adalah pada saat pasien diperkirakan menggigil atau suhunya naik. jumlah darah yang diambil harus cukup banyak: 10 ml tiap pungsi vena untuk orang dewasa, 2-5 ml mungkin mencukupi untuk anak, yang biasanya mempunyai tingkat bakteremia yang lebih tinggi untuk bayi dan neonatus, 1-2 ml seringkali merupakan volume maksimal yang bisa diperoleh (Vandepitte *et al.*, 2011)

Sampel darah yang diperoleh dilakukan uji kultur bakteri untuk mendapatkan isolasi bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid dari darah pasien penderita demam tifoid. Sampel darah yang diambil menggunakan jarum suntik sekali pakai tersebut dipindahkan ke dalam botol kultur darah yang mengandung *tryptic soy broth* (TSB), atau kaldu BHI.

Pada tabel 4.3 digunakan media penyubur berupa *tryptic soy broth* (TSB) atau kaldu BHI. *Tryptic Soy Broth* (TSB) adalah media pengayaan dan isolasi universal untuk banyak prosedur nonklinis. Dalam mikrobiologi klinis, ini terutama digunakan

untuk menanggihkan kultur untuk uji kerentanan dan untuk persiapan inokula dalam prosedur uji kendali mutu (Wahyu, 2019). Idealnya, darah harus dicampur kaldu dengan volume 10 kali lipatnya (5 ml darah dalam 50 ml kaldu) untuk mengencerkan antibiotik yang ada dan mengurangi efek bakterisidal serum manusia (Vandepitte *et al.*, 2011). Pertumbuhan dalam media kaldu ditunjukkan dengan adanya kekeruhan, bintik-bintik, atau flokulasi dalam media sementara kontrol yang tidak diinokulasi tetap jernih dan tanpa kekeruhan setelah inkubasi. Jika bahan yang diuji menyebabkan kekeruhan media, subkultur ke media padat yang sesuai harus. Pertumbuhan yang diperoleh dalam media ini harus disubkultur ke media padat yang sesuai untuk mendapatkan kultur murni yang kemudian dapat diidentifikasi dengan metode yang sesuai untuk isolat (Wahyu, 2019).

Sampel positif tersebut kemudian disubkultur menggunakan agar MacConkey, blood agar (Aslam *et al.*, 2021) kaldu BHI (Khadka *et al.*, 2021) bismuth sulfite agar (BSA) dan agar xylose lysine deoxycholate (XLD) (Kamble *et al.*, 2016), Salmonella Shigella (SSA) (Admassu *et al.*, 2019). Selanjutnya dikonfirmasi karakteristik morfologi dan uji biokimia.

Pada keseluruhan jurnal metode yang digunakan yaitu diffusion test. Diffusion test adalah metode uji kepekaan antimikroba yang banyak digunakan di laboratorium mikrobiologi (Timan *et al.*, 2018). Diffusion test masih merupakan metode AST (*antibiotic susceptibility test*) yang terjangkau, akurat, andal, dan sangat terstandarisasi dengan keunggulan biaya konsumsi yang rendah, pengujian obat yang fleksibel (Hombach *et al.*, 2017). Suspensi bakteri dibikin secara manual disesuaikan dengan kekeruhan yang setara dengan standar 0,5 McFarland dengan mencampurkan 3-5 koloni bakteri secara morfologis dari kultur murni, suspensi dioleskan secara merata pada agar Mueller-Hinton.

Medium agar yang direkomendasikan untuk uji difusi cakram adalah agar Muller Hinton (MH). Agar MH dipilih karena: memiliki reproduktibilitas yang baik antar *batch* untuk uji kepekaan antimikroba mengandung inhibitor surfonamid, trimetoprim dan tetrasiklin dalam kadar rendah mendukung pertumbuhan sebagian besar bakteri yang tumbuh cepat dan pengalaman penggunaan bertahun-tahun menunjukkan data yang baik (Timan *et al.*, 2018). Media mempengaruhi ukuran zona melalui efeknya terhadap kecepatan pertumbuhan organisme, kecepatan difusi obat antimikroba, dan aktivitas obat. Penggunaan media harus sesuai dengan metode tersebut (Vandepitte *et al.*, 2011)

Uji sensitivitas biasanya dikerjakan menggunakan cawan petri ukuran 9-10 cm dan tidak lebih dari 6 atau 7 cakram antimikroba pada tiap lempeng agar. Jika jumlah antimikroba yang harus diuji lebih banyak, lebih disukai menggunakan dua lempeng atau satu lempeng agar berdiameter 14 cm. Zona hambatan yang sangat besar mungkin terbentuk pada media yang sangat tipis; dan sebaliknya berlaku untuk media yang tebal. Perubahan kecil dalam ketebalan lapisan agar efeknya dapat diabaikan. Pengaturan jarak cakram yang tepat sangat penting untuk mencegah tumpang tindihnya zona hambatan atau deformasi didekat tepi-tepi lempeng. Diameter zona hambatan terkait dengan jumlah obat dalam cakram. Jika potensi obat berkurang akibat rusak selama penyimpanan, zona hambatan akan menunjukkan pengurangan ukuran yang sesuai (Vandepitte *et al.*, 2011).

Uji sensitivitas biasanya diinkubasi pada suhu 35°C untuk pertumbuhan yang optimal. Jika suhu diturunkan, waktu yang dibutuhkan untuk pertumbuhan efektif akan memanjang dan dihasilkan zona yang lebih lebar. Pada suhu yang lebih tinggi, seluruh biakan tampak sensitif. Pada waktu inkubasi kebanyakan teknik menerapkan masa inkubasi antara 16-18 jam. Walaupun demikian, pada keadaan darurat, laporan pendahuluan dapat dibuat setelah 6 jam. Ini tidak dianjurkan secara rutin dan hasilnya harus selalu dipastikan setelah masa inkubasi konvensional (Vandepitte *et al.*, 2011)

Banyak faktor yang mempengaruhi diameter zona yang mungkin diperoleh pada uji organisme yang sama nyata-nyata menunjukkan perlunya standarisasi pada metode difusi-cakram. Hasil yang sah hanya bisa didapatkan bila kondisi yang ditetapkan untuk metode tertentu diikuti secara ketat. Perubahan pada salah satu faktor yang mempengaruhi pemeriksaan dapat menghasilkan laporan-laporan yang sangat menyesatkan klinisi. Ketelitian dan ketepatan metode harus dipantau dengan menetapkan program pengendalian mutu. Dengan demikian, penyimpangan dapat segera diusut dan diambil tindakan untuk mengatasinya (Vandepitte *et al.*, 2011).

Hasil akhir suatu uji difusi cakram dipengaruhi oleh sejumlah besar variabel. Beberapa faktor mudah dikendalikan misalnya, kepekatan inokulum dan suhu inkubasi, tetapi laboratorium jarang mengetahui komposisi tepat suatu media komersial atau variasi mutu antar-batch, dan laboratorium tidak dapat mengabaikan kandungan antimikroba dalam cakram. Oleh karena itu, hasil pengujian harus dipantau secara terus-menerus dengan program kendali mutu (Vandepitte *et al.*, 2011). Strain referensi *American Type Culture Collection* (ATCC) seperti *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), dan *Pseudomonas aeruginosa*

(ATCC-27853) digunakan untuk memeriksa kualitas media kultur dan disk antimikroba (Admassu *et al.*, 2019).

Perbedaan persentase hasil uji sensitivitas antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin yang dilakukan oleh peneliti-peneliti di tiap daerah menunjukkan bahwa adanya keberagaman tingkat sensitivitas suatu antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Keberagaman tingkat sensitivitas dapat diakibatkan oleh karena adanya banyak faktor diantaranya, penggunaan antibiotik yang irrasional, penggunaan antibiotik baru yang berlebihan dan penggunaan antibiotik untuk jangka waktu lama yang mengakibatkan terjadinya mutasi pada bakteri penyebab demam tifoid (Rahman, 2019). Sejalan dengan jurnal (Admassu *et al.*, 2019) pasien tersebut mungkin juga tidak dapat disembuhkan pada saat pengobatan karena pengobatan yang tidak memadai/tidak tepat atau resisten. Oleh karena itu, kebijakan penatagunaan antibiotik harus ditingkatkan, penggunaan antibiotik harus dijaga semaksimal mungkin, dan antibiotik tidak boleh tersedia tanpa resep dokter (Aslam *et al.*, 2021).

Berdasarkan jurnal tersebut, terdapat batasan kekurangan seperti tidak dijelaskannya interpretasi ukuran zona hambat yang didapatkan pada penelitian tersebut. Dengan demikian beberapa jurnal hanya menyebutkan persentase resistensi dari masing-masing antibiotik. Pada beberapa jurnal tidak menyebutkan populasi sampel dengan kategori umur, jenis kelamin, dan terdapat beberapa jurnal yang hanya menggunakan sedikit sampel. Serta terdapat beberapa jurnal yang tidak menjelaskan bagaimana proses peneliti mengidentifikasi bakteri *Salmonella typhi* tersebut.

## BAB V

### PENUTUP

#### A. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil berdasarkan hasil analisis data based *literature review* tentang “Pola Sensitivitas *Salmonella typhi* Terhadap Antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid” sebagai berikut:

1. Pola sensitivitas antibiotik kloramfenikol dan amoxicillin pada *Salmonella typhi* dapat disimpulkan bahwa antibiotik tersebut masih sensitif berkisar 60-100% pada antibiotik Kloramfenikol dan 85-100% pada antibiotik Amoxicillin. Resistensi antibiotik dapat disebabkan oleh beberapa faktor
2. Metode diffusion test Kirby-Bauer yang digunakan mempunyai kelebihan diantaranya terjangkau, akurat, andal, dan sangat terstandarisasi dengan keunggulan biaya konsumsi yang rendah, pengujian obat yang fleksibel, namun masih bersifat kualitatif
3. Identifikasi *Salmonella typhi* menggunakan spesimen darah dalam beberapa jurnal yang dipakai menggunakan media kaldu BHI dan Tryptic Soy Broth (TSB) sebagai media penyubur, kemudian dikultur pada media MacConkey, Blood agar, Bismuth Sulfite Agar (BSA), agar Xylose Lysine Deoxycholate (XLD) dan Salmonella Shigella Agar (SSA) yang selanjutnya dikonfirmasi karakteristik morfologi, pewarnaan gram serta uji biokimia yang meliputi uji indol, MR, VP, sitrat, motilitas, urease, TSIA, glukosa, laktosa, sukrosa.

#### B. Saran

1. Bagi masyarakat  
Dengan adanya *literature review* ini diharapkan masyarakat dapat mengembangkan wawasan dan pengetahuan tentang penggunaan antibiotik yang tepat dan sesuai dengan resep dokter, serta dapat dijadikan referensi bagaimana pemilihan antibiotik yang rasional pada pengobatan demam tifoid.
2. Bagi penerjemah selanjutnya  
Diharapkan dengan adanya *literature review* ini dapat menjadi informasi bagi peneliti selanjutnya dan dapat menyertakan zona hambat yang didapatkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Admassu, D., Egata, G. and Teklemariam, Z. 2019. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of *Salmonella enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* serovar Paratyphi among febrile patients at Karamara Hospital, Jigjiga, eastern Ethiopia , *SAGE Open Medicine*, 7, p. 205031211983785. doi: 10.1177/2050312119837854.
- Ari Prayitno, S. . *et al.* 2012. *Update Management of Infectious Diseases and Gastrointestinal Disorders*. Edited by S. R. Hadinegoro et al. Jakarta.
- Aslam, A. *et al.* 2021. Trends of Antimicrobial Resistance in Typhoidal Strains of *Salmonella* in a Tertiary Care Hospital in Pakistan, *Cureus*, 13(1), pp. 1–7. doi: 10.7759/cureus.12664.
- Behera, B. *et al.* 2019. Biosensors and Bioelectronics Emerging technologies for antibiotic susceptibility testing, 142(July). doi: 10.1016/j.bios.2019.111552.
- Geo. F. Brooks, M. *et al.* 2014. *Mikrobiologi Kedokteran*. 25th edn. Edited by D. dr. Adisti Adityaputri.
- Hartanto, D. 2021. Diagnosis dan Tatalaksana Demam Tifoid pada Dewasa, 48(1), pp. 5–7.
- Hombach, M. *et al.* 2017. Fully automated disc diffusion for rapid antibiotic susceptibility test results : a proof-of-principle study, *Jurnal of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 1–10. doi: 10.1093/jac/dkx026.
- Imara, F. 2020. *Salmonella typhi* Bakteri Penyebab Demam Tifoid, *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 6(1), pp. 1–5. Available at: <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb/>.
- Jawetz, Melnick and Adelbergs 2013. *Medical Microbiology*. 27th edn. e-book.
- Junaidi, I. 2019. *Panduan Obat & Suplemen Indonesia*. Edited by D. Tandung. Yogyakarta.
- Kamble, V., Somkuwar, D. and Wankhade, S. 2016. Prevalence And Antibiotic Susceptibility Profiling Of *Salmonella Typhi* From Typhoid Patients In Amravati City ( Maharashtra ) India, 8(01).
- Khadka, P., Thapaliya, J. and Thapa, S. 2021. Susceptibility pattern of *Salmonella enterica* against commonly prescribed antibiotics, to febrile-pediatric cases, in low-income countries, *BMC Pediatrics*, 21(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12887-021-02497-3.
- Kuijpers, L. M. F. *et al.* 2017. The clinical and microbiological characteristics of enteric fever in Cambodia , 2008-2015, pp. 1–17.
- Kuswiyanto 2017. *Bakteriologi 2 Buku Ajar Analisis Kesehatan*. Edited by E. A. Mardella. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Lifiyasari, M., Dian Oktianti and Erwiyani, A. R. 2020. Evaluasi Dosis Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Anak Usia 5-11 Tahun Di Instalasi Rawat Inap RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2019, 2507(February), pp. 1–9.
- Marhani 2018. Identifikasi *Salmonella Typhi* Pada Penderita Demam Tifoid Di Puskesmas Malili, 08(01), pp. 734–743.
- Melarosa, P. R., Ernawati, D. K. and Mahendra, A. N. 2019. Pola Penggunaan Antibiotik

- Tifoid Di Rsup Sanglah Denpasar Tahun 2016-2017, 8(1), pp. 12–16.
- Murzalina, C. 2019. Pemeriksaan Laboratorium untuk Penunjang Diagnostik Demam Tifoid, *jurnal kesehatan ceadum*, 1(3), pp. 61–68.
- Normaidah, I. 2020. Review : Patogenesis Dan Diagnosa Laboratorium Demam Tifoid, *Klinikal Sains: Jurnal Analisis Kesehatan*, 8(2), pp. 51–61. doi: 10.36341/klinikal\_sains.v8i2.1409.
- Patil, N. and Mule, P. 2019. Sensitivity Pattern Of Salmonella typhi And Paratyphi A Isolates To Chloramphenicol And Other Anti-Typhoid Drugs : An In Vitro Study, *Dovepress*, 12, pp. 3217–3225.
- Perdana, R. and Setyawati, T. 2016. Uji In-Vitro Sensitivitas Antibiotik terhadap Bakteri Salmonella Typhy di Kota Palu, *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 3(1), pp. 11–22.
- Prihatini, Aryati and Hetty 2018. Identifikasi Cepat Mikroorganisme Menggunakan Alat Vitek-2, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 13(3), p. 129. doi: 10.24293/ijcpml.v13i3.915.
- Purwaningsih, N. S. and Nita, A. 2018. Pola Peresepan Penggunaan Obat Demam Tifoid Di Instalasi Rawat Inap Rs Bhineka Bakti Husada, *Edu Masda Journal*, 3(2), pp. 1–9.
- Purwantoro, M. D. 2020. *Profil Pengobatan Antibiotik Demam Tifoid Pada Pasien Rawat Inap Di UPT Puskesmas Babat Kabupaten Lamongan*. Universitas Muhammadiyah Lamongan.
- Rachman, Y. N. 2017. *Karakteristik Penderita Demam Tifoid Rawat Inap Anak Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda, CNR-ISTI technical report*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Rahman, I. 2019. Resistensi Antibiotik Terhadap Salmonella typhi Pada Penyakit Demam Tifoid Di Kota Makassar, *Kieraha Medical Journal*, 1(2), pp. 1–5.
- Rahmat, W., Akune, K. and Sabir, M. 2019. Demam Tifoid dengan Komplikasi Sepsis : Pengertian, Epidemiologi, Patogenesis, dan Sebuah Laporan Kasus, *Jurnal Medical Profession (MedPro)*, 3(3), pp. 220–225.
- Rahmawati, A., Muchtar, H. and Nasif, H. 2019. Efektifitas Antibiotik Pasien Demam Tifoid Rsup Dr. M. Djamil Padang, 2(2), pp. 13–28.
- Rangki, L. et al. 2019. Analisis Faktor Risiko Kejadian Demam Typhoid Analysis Of Risk Factors Of Typhoid Fever, *Jurnal Kesehatan Al-Irsyad*, XII(2), pp. 1–10.
- Rashed, M. R., Yadav, A. and Jakribettu, R. P. 2019. Trends in antimicrobial susceptibility of blood culture-positive typhoid fever over half a decade in adults attending a tertiary care teaching hospital in South India, *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(11), p. 2523. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20194796.
- Rub, D. M. et al. 2020. Role of microbiological tests and biomarkers in antibiotic stewardship, *Seminars in Perinatology*, pp. 1–11. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151328.
- Rufaie, R. J. 2021. *Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Rawat inap Di RSUD Universitas Muhammadiyah Malang Tahun 2019*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

- Sagita, E. 2019. *Efektifitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Rawat Inap Demam Typhoid Di RSUD Kota Madiun*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bhakti Husada Mulia.
- Sandika, J. and Suwandi, J. F. 2017. Sensitivitas Salmonella thypi Penyebab Demam Tifoid terhadap Beberapa Antibiotik, 6, pp. 41–45.
- Syahrurachman, A. et al. 2014. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Revisi. Edited by staf pengajar FKUI. tangerang: binarupa aksara.
- Timan, Ina S. and Wulandari, D. 2018. *Simposium Teknis Laboratorium Ii Pemeriksaan Mikrobiologi*.
- Ulfa, F. and Handayani, O. W. K. 2018. Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Pagiyanten, *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 2(2), pp. 227–238. doi: 10.15294/higeia.v2i2.17900.
- Ulya, N. N., Fitri, I. and Widyawati, D. I. 2020. Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Bakteri Salmonella typhi dan Salmonella paratyphi pada Penderita Demam Tifoid Macroscopic and Microscopic Profile of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi Bacteria In Typhoid Fever Sufferers, *Jurnal Sintesis*, 1(2), pp. 40–46.
- Umair, M. and Siddiqui, S. A. 2020. Antibiotic Susceptibility Patterns of Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi in a Tertiary Care Hospital in Islamabad, *Cureus*, 12(9). doi: 10.7759/cureus.10228.
- Vandepitte, J. et al. 2011. *Prosedur Laboratorium Dasar Untuk Bakteriologi Klinis*. Edisi 2. Edited by dr. D. Susanto.
- Wahyu 2019. BD Kaldu Kedelai Tryptic (TSB), pp. 5–7.
- Yogita, S. P., Hendrayana, M. A. and Sukrama, I. D. M. 2018. Pola Kepekaan Bakteri *Salmonella typhi* Terisolasi Dari Darah Terhadap Siprofloksasin Dan Seftriakson Di Rsup Sanglah Periode Januari 2015 - Maret 2017, 7(12), pp. 1–6.



**UJI IN-VITRO SENSITIVITAS ANTIBIOTIK TERHADAP BAKTERI  
SALMONELLA TYPHI DI KOTA PALU**

Reska Perdana\*, Tri Setyawati\*\*

\*Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Tadulako

\*\*Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Tadulako

**ABSTRACT**

**Background:** Typhoid fever is an acute infectious disease caused by *Salmonella typhi*. *Salmonella typhi* infection resulted in high mortality in patients, especially in some developing countries such as Indonesia.

**purpose:** Researching and analyzing the sensitivity of antibiotics against the bacterium *Salmonella typhi* in Palu City.

**Method:** This study is pure experimental research using research design post test only control group design. Sixteenth with chloramphenicol and sixteenth with Amoxicillin antibiotic. The testing of antibiotic sensitivity test is done by using the diffusion method of Kirby-bauer. Interpretation of results is based on inhibition zone formed and adapted to the standard criteria of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). The number of samples in this study were a total of 32 samples of antibiotics. The study was conducted at the Laboratory of Health Province Central Sulawesi.

**Result:** Antibiotic sensitivity test results against *Salmonella typhi* bacteria using the Kirby-Bauer diffusion method showed that the antibiotic chloramphenicol sensitive, (100%) with a mean inhibition of 23.06 mm; and the antibiotic amoxicillin sensitive, (100%) with a mean inhibition of 21.13 mm. The study showed a significant difference between the inhibition formed of chloramphenicol and amoxycillin.

**Conclusion:** Chloramphenicol and amoxycillin sensitive to the *Salmonella typhi* bacteria.

**Keywords:** *Salmonella typhi*, chloramphenicol, amoxicillin, antibiotic sensitivity



## RESISTENSI ANTIBIOTIK TERHADAP *Salmonella typhi* PADA PENYAKIT DEMAM TIFOID DI KOTA MAKASSAR

### *Antibiotic resistance to salmonella typhi on typhoid fever In Makassar*

Ismail Rahman

Fakultas Kedokteran Universitas Khairun

ismailrahman@unkhair.ac.id / 085255679313

#### ABSTRAK

Timbulnya resistensi terhadap antibiotik disebabkan karena adanya penggunaan antibiotik yang tidak procedural dan tidak terkontrol. Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi* pada penyakit demam tifoid di kota Makassar. Penelitian ini menggunakan metode *disc diffusion* dalam mendeteksi adanya resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*. Hasil penelitian pada 20 sampel isolate *Salmonella typhi* memperlihatkan satu jenis antibiotik didapatkan  $\geq 50\%$  sampel telah resisten yaitu Sulfamethoxazole. Sedangkan tiga jenis antibiotik sebagian besar  $\geq 50\%$  sampel masih sensitif, yaitu dimulai dari Amoxicillin, Tetracycline dan Chloramphenicol. Dengan demikian, dari penelitian ini menunjukkan adanya resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi* pada penyakit demam tifoid di Kota Makassar.

Kata kunci : Antibiotik, Resistensi, Tifoid

#### ABSTRACT

The emergence of resistance to antibiotics is caused by the use of antibiotics that are not procedural and uncontrolled. This study aims to determine the existence of antibiotic resistance to *Salmonella typhi* in typhoid fever in the city of Makassar. This study uses the *disc diffusion* method to detect antibiotic resistance to *Salmonella typhi*. The results of research on 20 isolates of *Salmonella typhi* showed that one type of antibiotic was obtained  $\geq 50\%$  of the samples were resistant. Sulfamethoxazole. While the three types of antibiotics most  $\geq 50\%$  of the sample are still sensitive, namely starting from Amoxicillin, Tetracycline, and Chloramphenicol. Thus, this study shows the existence of antibiotic resistance to *Salmonella typhi* in typhoid fever in Makassar City.

Keywords: Antibiotics, Resistance, Typhoid

#### PENDAHULUAN


Penyakit demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* dari Genus *Salmonella*. Gejala penyakit demam tifoid biasanya berkembang 1-3 minggu setelah terpapar yang ditandai demam tinggi, malaise, sakit kepala, sembelit atau diare, bintik-bintik kemerahan pada dada, dan pembesaran limpa dan hati. Penyakit demam tifoid dipengaruhi oleh tingkat higienis individu, sanitasi lingkungan, dan dapat menular melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh feses atau urine orang yang terinfeksi (WHO., 2015). Foodborne disease merupakan suatu penyakit yang ditularkan melalui makanan, paparan oleh bakteri menyebabkan 30% kejadian dari kasus *foodborne disease*. Akan tetapi, beberapa

penelitian menunjukkan bahwa angka wabah dan angka kematian tertinggi pada *foodborne disease* disebabkan oleh bakteri (Scallan and Mahon 2012).

Penyakit demam tifoid merupakan masalah kesehatan khususnya di Indonesia dan negara berkembang lain. Apabila dilihat dari kasus demam tifoid di beberapa rumah sakit besar, kasus demam tifoid menunjukkan kecenderungan yang meningkat dari tahun ke tahun. Di Indonesia penyakit demam tifoid bersifat endemik. Demam tifoid dan paratifoid termasuk penyakit dengan peringkat ketiga pasien rawat inap terbanyak di rumah sakit Indonesia (Rampengan 2013). Kasus demam tifoid di Indonesia tersebar secara merata di seluruh provinsi dengan insidensi di daerah

# Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of *Salmonella enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* serovar Paratyphi among febrile patients at Karamara Hospital, Jijiga, eastern Ethiopia

SAGE Open Medicine  
Volume 7, 1–7  
© The Author(s) 2019  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/2050312119837854  
journals.sagepub.com/home/smo



Dawit Admassu<sup>1</sup>, Gudina Egata<sup>2</sup> and Zelalem Teklemariam<sup>3</sup> 

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to determine the prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of *Salmonella enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* serovar Paratyphi among febrile patients at Karamara Hospital, Jijiga, eastern Ethiopia.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted among 203 febrile patients presumptive of enteric fever (*Salmonella enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* serovar Paratyphi) at Karamara Hospital from 15 February to 20 March 2016. Venous blood was collected, cultured, and biochemical tests were performed. Antimicrobial susceptibility testing was performed for each isolate using modified Kirby–Bauer disk diffusion technique.

**Results:** The overall prevalence of enteric fever (*Salmonella enterica* serovar Typhi and *Salmonella enterica* serovar Paratyphi) was 11%. The prevalence of *Salmonella enterica* serovar Typhi (7%) was higher than *Salmonella enterica* serovar Paratyphi (4%). The odds of having enteric fever were higher among the study participants aged 31–45 years and with previous history of enteric fever. Most of the *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates were sensitive to tetracycline (78.6%), gentamycin (64.3%), and ceftriaxone (64%), while most of the isolates of *Salmonella enterica* serovar Paratyphi were sensitive to tetracycline (100%), gentamycin (100%), and ciprofloxacin (62.5%). All the isolates were resistant to ampicillin and chloramphenicol. Multidrug resistances were found among most of the isolates.

**Conclusion:** A high prevalence of enteric fever and drug resistance to most commonly prescribed antimicrobials were observed in this study. Those of old age with previous history of enteric infection were more affected by enteric fever. Health information should be given about the transmission, prevention of enteric fever, and antimicrobial use. The treatment of enteric fever should be supported by antimicrobial susceptibility tests in the study areas.

## Keywords

*Salmonella enterica* serovar Typhi, *Salmonella enterica* serovar Paratyphi, drug susceptibility, Karamara Hospital, Jijiga

Date received: 12 November 2018; accepted: 21 February 2019

## Background

Enteric fever (typhoid fever and paratyphoid fever) is caused by *Salmonella enterica* serovar Typhi and various strains of *Salmonella enterica* serovar Paratyphi. It is a major public health problem in developing and developed countries. About 21.6 million people become ill every year, and it results in 216,500 deaths.<sup>1,2</sup> Almost 80% of the cases and deaths were reported from Asia, while the rest (20%) of them were from Africa and Latin America.<sup>2</sup>

*Salmonella enterica* serovar Typhi was believed to be the major cause of enteric fever worldwide. *Salmonella enterica* serovar Paratyphi is also becoming a substantial cause of

emerging cases of enteric fever from many Asian countries.<sup>2,3</sup> Low socio-economic status and poor hygiene conditions<sup>1,4</sup> are responsible for the spread of the infection.<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Dire Dawa University, Dire Dawa, Ethiopia

<sup>2</sup>School of Public Health, College of Health and Medical Sciences, Haramaya University, Harar, Ethiopia

<sup>3</sup>College of Health and Medical Sciences, Haramaya University, Harar, Ethiopia

### Corresponding author:

Zelalem Teklemariam, College of Health and Medical Sciences, Haramaya University, P.O. Box 235, Harar, Ethiopia.  
Email: zelalemariam@yahoo.com



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).



## PREVALENCE AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PROFILING OF *SALMONELLA TYPHI* FROM TYPHOID PATIENTS IN AMRAVATI CITY (MAHARASHTRA) INDIA

<sup>1,\*</sup>Vilas Kamble, <sup>1</sup>Dipali Somkuwar and <sup>2</sup>Sushilkumar Wankhade

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Adarsha Science, J.B. Arts and Birla Commerce Mahavidyalaya, Dhamangaon Rly, 444709, Dist. Amravati, (MS) India

<sup>2</sup>Department of Microbiology, Shri Shivaji Science College, Amravati - 444603, (Maharashtra) India

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 16<sup>th</sup> October, 2015  
Received in revised form  
24<sup>th</sup> November, 2015  
Accepted 25<sup>th</sup> December, 2015  
Published online 31<sup>st</sup> January, 2016

#### Key words:

*Salmonella typhi*,  
Prevalence,  
Typhoid,  
Multidrug Resistant.

### ABSTRACT

This study was conducted in order to know the occurrence of MDR *Salmonella typhi* in Amravati city. Widal positive blood samples were collected and analysed for typhoid causative agent *Salmonella typhi*. The *Salmonella typhi* isolates were obtained and confirmed by various morphological, biochemical, cultural and molecular methods. Antibiotic susceptibility testing of *Salmonella typhi* isolates was carried out using disk diffusion method. Out of 400 blood samples, 230 samples showed the presence of *Salmonella typhi*. The isolates were obtained from blood specimen includes 93 (40.43%) *Salmonella typhi* isolates from male and 137 (59.57%) from female patients. The prevalence of *Salmonella typhi* isolates was found to be 57.5% in Widal positive blood samples with the 1:160 dilution. Out of 230 isolates of *Salmonella typhi* 124 isolates showed the resistance to more than five antibiotics among the 10 antibiotics tested and the prevalence rate of MDR *Salmonella typhi* was found to be 53.91%. The widespread resistance patterns were observed with amoxicillin, cefpodoxime, chloramphenicol, kanamycin, tetracycline and trimethoprim. Among all the tested antibiotics ciprofloxacin and ofloxacin were found to be the most active antibiotics against (94.35%) *Salmonella typhi* isolates followed by co-trimoxazole against (83.48%) and nalidixic acid against (69.57%) *Salmonella typhi* isolates. From the present study it is clear that occurrence of MDR *Salmonella typhi* strains are high in the Amravati city and suggested to use the antibiotics ciprofloxacin and ofloxacin as a first line treatment for typhoid patients in the city.

Copyright © 2016 Vilas Kamble et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Citation:** Vilas Kamble, Somkuwar and Sushilkumar Wankhade, 2016. "Prevalence and antibiotic susceptibility profiling of *Salmonella typhi* from typhoid patients in Amravati City (Maharashtra) India", *International Journal of Current Research*, 8, (01), 25683-25688.

### INTRODUCTION

Enteric fever is a universal public health problem. Almost 80% of the cases and deaths are reported in Asia and the rest occur mostly in Africa and Latin America (WHO, 1996). Typhoid fever is estimated to cause 16-33 million illnesses and 500,000 to 600,000 deaths annually in endemic areas. The World Health Organization identified typhoid as a serious public health problem. Its incidence reported to be highest in children and young adults between 5 and 19 year old (WHO, 2007). Typhoid fever is evolving as a major threat with high morbidity and mortality rate in developing countries (Crump et al., 2004). Typhoid fever is a severe bacterial disease caused by *Salmonella enterica* serotype Typhi and emerging as one of the most wide spread of all bacterial diseases in India (Chandrasekaran and Balakrishnan, 2011).

#### \*Corresponding author: Vilas Kamble

Department of Microbiology, Adarsha Science, J.B. Arts and Birla Commerce Mahavidyalaya, Dhamangaon Rly, 444709, Dist. Amravati, (MS) India.

*Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A are the most common types of infective agents responsible for enteric fever in India, especially in summer season (Jesudason and John, 1992). The emergence of antimicrobial resistance, particularly the multidrug resistance to ampicillin, chloramphenicol and co-trimoxazole, has further complicated the treatment and management of enteric fever (Mourad et al., 1993). Since, 1960 antibiotic resistance among *Salmonella typhi* has been reported in India and first outbreak of multidrug resistance *S. typhi* was reported in Calicut (Agarwal, 1962). Recently, the outbreak of *Salmonella typhi* (enteric fever) was reported in sub-urban area of North India and maximum cases were in the age group of 5-14 years. Most importantly, all the strains were resistant to ampicillin and nalidixic acid (Singla et al., 2013). Effective treatment for typhoid fever was been a great challenge in scientific community. Over a time, vaccines have been developed against strains of *Salmonella* (Myron et al., 1976). On the other hand, drawbacks in the take up of vaccines to manage typhoid fever, antibiotics therapy remains a feasible option in combating the infection.

## Drug Resistance Pattern in the Recent Isolates of *Salmonella Typhi* with Special Reference to Cephalosporins and Azithromycin in the Gangetic Plain

SHESH RAJ PATEL<sup>1</sup>, SUJIT BHARTI<sup>2</sup>, CHANDRA BHAN PRATAP<sup>3</sup>, GOPAL NATH<sup>4</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Typhoid fever is an endemic disease in India against which many antibiotics are available. In the recent times, emerging resistance to traditional antibiotics, such as Ampicillin, Chloramphenicol and Trimethoprim/sulfamethoxazole, Azithromycin and third generation Cephalosporins are being reported and increasingly being used in the treatment of invasive *Salmonella* infections. However, the latter two drugs have been reported with occasional clinical failures. Currently, we do not have data regarding their drug resistance levels in the recent isolates of *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype Typhi.

**Aim:** To determine the current levels of drug resistance of the two drugs (i.e., cephalosporins and azithromycin) against *S. Typhi* isolates.

**Materials and Methods:** It is a prospective case study. A total of 47 recent strains of *S. Typhi* were isolated from blood and stool specimens. These isolates were subjected to identification and confirmation by biochemical, serological tests followed by genotypic methods. The antimicrobial testing was done

by disc diffusion and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) methods for various in use antibiotics including ceftriaxone and azithromycin from February 2011 to March 2013 in the Department of Microbiology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India.

**Results:** It was intriguing to see the return of conventional drugs such as chloramphenicol, amoxicillin and co-trimoxazole. The drugs like quinolones, ceftriaxone and azithromycin were found to be ineffective against >20% of the isolates. However, nalidixic acid was found to have maximum resistance (36/47, 76.6%) while highest sensitivity was observed for chloramphenicol (1/47, 2.1%). Moreover, co-trimoxazole (9/47, 19.1%) has displayed with significant come back.

**Conclusion:** It could be concluded that combination of amoxicillin and co-trimoxazole would prove as good as azithromycin or ceftriaxone alone for empirical therapy of *S. Typhi* infection. However, detection of an isolate (1/47, 2.1%), sensitive only to chloramphenicol, a drug known for causing bone marrow suppression, is an alarming sign.

**Keywords:** Enteric fever, Minimum inhibitory concentration, Multidrug resistance *Salmonella typhi*

### INTRODUCTION

Enteric fever an endemic disease in developing countries caused by *Salmonella Typhi* and Paratyphi serotypes. It causes 720 million infections globally, resulting into 700000 deaths annually [1]. During 1980s, Fluoroquinolones (FOs) were introduced for the treatment of enteric fever due to emergence of widespread resistance against all the three traditional first line drugs i.e., amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole and chloramphenicol [2]. However, within few years reports started appearing about clinical failure of ciprofloxacin with in vitro resistance detection against nalidixic acid [3]. The next group, thereafter introduced, was extended spectrum cephalosporins, which is still being used but with frequent clinical failures [4]. Gradual rise in Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of ceftriaxone against Typhi and Paratyphi serotypes has been reported [5]. Currently the treatment of enteric fever, banks primarily on broad spectrum macrolide, azithromycin due to its high intracellular concentration and good clinical response [6]. However, azithromycin is also being reported with clinical failures and in vitro resistance in the different parts of the world [7]. Therefore, the present study was planned to see the pattern of drug resistant in the recently isolated strains of *S. Typhi* with special reference to cephalosporins and azithromycin.

### MATERIALS AND METHODS

**Ethical approval:** The study was approved by Institute Ethical Committee of Banaras Hindu University, Varanasi.

A total of 126 cases were included for collection of blood, stool and urine, out of them 90 patients were suffering from acute typhoid fever and 36 were chronic typhoid carriers. About 47 (37.3%) *S. Typhi* isolates were included in the present prospective study. The inclusion criteria for the collection of clinical specimens was having clinical history of acute typhoid fever, confirmed for the presence of *S. Typhi* by Widal test having titre  $\geq 1:160$  for TO/TH and apparently healthy chronic typhoid carriers were included on the basis of high titer against the Vi-antigen ( $\geq 1:160$ ) by Indirect Haemagglutination Assay (HA). These strains were isolated during February 2011 to March 2013 in the University Hospital of Banaras Hindu University, Varanasi. Identification and characterisation of the all isolates were done by phenotypic, biochemical and serological agglutination tests using different antisera i.e., poly O, poly H, factor O9, H<sub>d</sub> and Vi-antisera. We have further confirmed these isolates by Polymerase Chain Reaction (PCR) amplification and sequencing of 16S rDNA [8] and specific flagellin (*fljC*) gene sequences of *S. Typhi*. The isolates were then subjected to antimicrobial susceptibility testing by modified Kirby-Bauer disc diffusion method following the recommendation of Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI) guidelines [9]. *Escherichia coli* American Type Culture Collection (ATCC 25992) strain was used as standard strain for the antimicrobial susceptibility test. The drugs tested were nalidixic acid (NA, 30 µg), amoxicillin (AMC, 30 µg), cephalexin (CP, 30 µg), cefuroxime (CXM, 30 µg), ciprofloxacin (CIP, 5 µg), ceftriaxone (CTR,

## Trends of Antimicrobial Resistance in Typhoidal Strains of *Salmonella* in a Tertiary Care Hospital in Pakistan

Aqsa Aslam<sup>1</sup>, Sahibzada Ahmed Kharal<sup>2</sup>, Maria Aslam<sup>3</sup>, Almas Raza<sup>4</sup>

1. Microbiology, National University of Medical Sciences, Rawalpindi, PAK 2. Family Medicine, Forrest Family Practice, Bunbury, AUS 3. Hematology, Sharif Medical and Dental College, Lahore, PAK 4. Microbiology, Pak Red Crescent Medical and Dental College, Lahore, PAK

Corresponding author: Aqsa Aslam, aksaakhawar@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** Enteric fever or typhoid fever is a major public health issue affecting greater than 27 million individuals globally and is responsible for greater than 200,000 deaths per year. Due to the extensive overuse of antimicrobials, the world is moving toward a pre-antibiotic era. The emergence and transmission of antibiotic-resistant *Salmonella* species are a global threat and a serious concern in developing countries such as Pakistan. This study aimed to determine the trends in antimicrobial resistance (AMR) of typhoidal strains of *Salmonella* in a tertiary care hospital in Pakistan.

**Materials and Methods:** It was a descriptive, cross-sectional study conducted in the pathology department of Sharif City Hospital, Lahore, after approval by the ethical committee of the institution. A total of 50 blood culture specimens positive for *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* from January 2019 to March 2020 were included by the non-probability consecutive sampling technique. The samples were processed by conventional bacteriological methods for isolation and identification. The antimicrobial susceptibility testing was done by the Kirby-Bauer disc diffusion method as recommended by the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). The statistical package for social sciences (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY) version 25 was used for data entry and analysis.

**Results:** Among the first-line drugs (ampicillin, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole), 70% of strains were resistant, and only 50% strains were sensitive to them. Among the cephalosporins, 52% strains were sensitive to ceftriaxone, and 48% strains were sensitive to ceftazidime, cefotaxime, and cefepime. Twenty-four percent of strains were sensitive to ciprofloxacin. Only 50% of strains were sensitive to ampicillin-sulbactam, and 92% of strains were sensitive to piperacillin-tazobactam. All the strains were 100% sensitive to imipenem and meropenem; 96% of strains were sensitive to co-amoxiclav, doxycycline, and azithromycin. The frequency of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella* species was 16% and 54%.

**Conclusion:** The increasing frequency of MDR and XDR *Salmonella* species in Pakistan is a major concern. A significant percentage of the typhoidal strains of *Salmonella* is resistant to the first-line (16%) and second-line (54%) antibiotics. Carbapenems and azithromycin are the last resort of therapy in such cases.

Review began 10/27/2020

Review ended 12/13/2020

Published 01/12/2021

© Copyright 2021

Aslam et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Categories: Pathology, Infectious Disease

Keywords: typhoidal strains of salmonella, antimicrobial resistance, salmonella typhi, salmonella paratyphi

### Introduction

Enteric fever or typhoid fever is an acute, fatal febrile illness with a mortality rate of 1% to 3%. It is a major public health issue affecting greater than 27 million individuals globally and is responsible for greater than 200,000 deaths per year [1,2]. It causes significant morbidity and mortality globally, especially in developing countries. Its causative organisms are *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* A, B, and C [3]. The transmission is through the fecal-oral route mainly through contaminated water. Patients with enteric fever present with high-grade fever, malaise, headache, anorexia, nausea, abdominal pain, and diarrhea or constipation. Physical examination reveals hepatomegaly, splenomegaly, and relative bradycardia. The complications of this infection are intestinal perforation, bleeding, peritonitis, and meningococcal sepsis. The diagnostic test for enteric fever is blood culture or bone marrow culture in the first week [1-4]. The mainstay of treatment is antibiotics. The first-line antibiotics are ampicillin, chloramphenicol, and trimethoprim-sulfamethoxazole. The second-line antibiotics are fluoroquinolones. Ceftriaxone, azithromycin, and carbapenems are used when isolates show resistance to first- and second-line antibiotics. The effective ways for the prevention of enteric fever are vaccination, hand hygiene, improved sanitation, and the use of clean water [5].

The genus *Salmonella* is a facultative anaerobe, gram-negative bacillus, and is classified into two

#### How to cite this article

Aslam A, Ahmed Kharal S, Aslam M, et al. (January 12, 2021) Trends of Antimicrobial Resistance in Typhoidal Strains of *Salmonella* in a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus* 13(1): e12664. DOI 10.7759/cureus.12664

## Antimicrobial Sensitivity Pattern of Salmonella Enterica Serovar Typhi and Paratyphi a Isolated from Blood Culture in a Tertiary Care Hospital, Bettiah, Bihar, India

Awadhesh Kumar Jha<sup>1</sup>, Kali Charan Rajak<sup>2</sup>, Imtiaz Ahmad<sup>3</sup>, Shuvendu Das Gupta<sup>4</sup>, Chandan Kumar Poddar<sup>5</sup>, Ramannand Kumar Pappu<sup>6</sup>, Maheshwar Narayan Singh<sup>7</sup>, S. K. Shah<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Pharmacology, Government Medical College, Bettiah, Bihar. <sup>2</sup>Tutor, Department of Pharmacology, Government Medical College, Bettiah, Bihar. <sup>3</sup>Associate Professor, Department of Pathology, Vardhaman Institute of Medical Sciences, Pavapuri, Nalanda, Bihar. <sup>4</sup>Professor, Department of Pharmacology, Government Medical College, Bettiah, Bihar. <sup>5</sup>Research Scholar, Department of Microbiology, Indira Gandhi Institute of Medical Sciences, Patna, Bihar. <sup>6</sup>Associate Professor, Department of Microbiology, Lord Buddha Koshi Medical College and Hospital, Saharsa, Bihar. <sup>7</sup>Professor, Department of Microbiology, Lord Buddha Koshi Medical College and Hospital, Saharsa, Bihar. <sup>8</sup>Professor and Head, Department of Microbiology, Indira Gandhi Institute of Medical Sciences, Patna, Bihar.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Typhoid fever continues to remain a major public health problem, especially in Bihar, due to poor sanitation and personal hygiene. Typhoid fever continues to remain a health problem as the causative organism *Salmonella Typhi* has developed resistance to many of the antibiotics used. This study was done to evaluate status in antimicrobial susceptibility patterns of *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*) and *S. Paratyphi* obtained from blood culture in a tertiary care hospital in Bettiah, Bihar, India.

#### METHODS

Blood samples were obtained from patients, suspected with enteric fever. Blood isolates of *Salmonella* species over a one-year period between July 2018 and August 2019 were studied. 120 strains of *S. Typhi* were isolated. Sensitivity to ampicillin, chloramphenicol, gentamicin, ciprofloxacin and ceftriaxone were tested for antimicrobial susceptibility by Kirby-Bauer disc diffusion method.

#### RESULTS

Of the total 120 isolates studied, 68 (56.67%) were *S. Typhi* and 52 (43.33%) were *S. Paratyphi A*. Of these isolates, 104 (86.33%) were sensitive to ciprofloxacin (MIC < 0.25 mg/ml), 110 (91.67%) were nalidixic acid resistant. Of the 110 nalidixic acid resistant isolates, 104 (86.33%) were susceptible to ciprofloxacin (MIC < 0.25 mg/ml). All 120 isolates were sensitive to co-trimoxazole and ceftriaxone, 104 isolated (86.66%) were sensitive to amoxicillin and 110 (91.67%) were sensitive to chloramphenicol.

#### CONCLUSIONS

Nalidixic acid resistance screening is not a consistent surrogate indicator of ciprofloxacin resistance. Ciprofloxacin MIC should be routinely done. The isolates showed a high degree of susceptibility to ampicillin, co-trimoxazole and chloramphenicol. Thus, antibiotics like amoxicillin, co-trimoxazole, and third generation Cephalosporins (Cefotaxime) may once again be useful for the management of enteric fever in tertiary care hospitals in Bettiah, Bihar, India.

#### KEYWORDS

Multidrug Resistance, Typhoid, *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A*

#### Corresponding Author:

Dr. Imtiaz Ahmad,  
Associate Professor,  
Department of Pathology,  
Vardhaman Institute of Medical Sciences,  
Pavapuri, Nalanda, Bihar.  
E-mail: chandan\_mmb@yahoo.com  
DOI: 10.18410/jebmh/2019/547

Financial or Other Competing Interests:  
None.

#### How to Cite This Article:

Jha AK, Rajak KC, Ahmad I, et al. Antimicrobial sensitivity pattern of salmonella enterica serovar typhi and paratyphi a isolated from blood culture in a tertiary care hospital, Bettiah, Bihar, India. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2019; 6(40): 2645-2649. DOI: 10.18410/jebmh/2019/547

Submission 10-09-2019,  
Peer Review 18-09-2019,  
Acceptance 25-09-2019,  
Published 01-10-2019.



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Susceptibility pattern of *Salmonella enterica* against commonly prescribed antibiotics, to febrile-pediatric cases, in low-income countries



Priyatam Khadka<sup>1\*</sup>, Januka Thapaliya<sup>1</sup> and Shovana Thapa<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** In most low-income countries, febrile-pediatric cases are often treated empirically with accessible antibiotics without periodic epidemiological surveillance, susceptibility testing, or minimal lethal dose calculations. With this backdrop, the study was undertaken to evaluate the susceptibility trend of *Salmonella enterica* against the commonly prescribed antibiotics.

**Methods:** All isolates of *Salmonella enterica* were identified by standard protocols of biotyping and serotyping, then tested against antibiotics by the modified Kirby disk-diffusion method. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of isolates was determined by the agar-dilution method and compared with disk diffusion results and on nalidixic-acid sensitive/resistant strains.

**Results:** Among 1815 febrile-pediatric patients, 90(4.9%) isolates of *Salmonella enterica* [serovar: *Salmonella* Typhi 62(68.8%) and *Salmonella* Paratyphi A 28(31.1%)] were recovered. The incidence of infection was higher among males, age groups 5 to 9, and patients enrolling in the out-patient department (OPD). On the disk-diffusion test, most isolates were sensitive against first-line drugs i.e. cephalosporins, and macrolides. However, against quinolones, a huge percentile 93.3%, of isolates were resistant [including 58 Typhi and 26 Paratyphi serovar] while nearly 14% were resistant against fluoroquinolones.

When MICs breakpoint were adjusted as follows: 4 µg/ml for azithromycin, ≥ 1 µg/ml for ciprofloxacin, 2 µg/ml for ofloxacin, 8 µg/ml for nalidixic acid, and 1 µg/ml for cefixime, higher sensitivity and specificity achieved. Compared to other tested antibiotics, a low rate of azithromycin resistance was observed. Nevertheless, higher resistance against fluoroquinolones was observed on NARS strain.

**Conclusion:** Higher susceptibility of *Salmonella enterica* to the conventional anti-typhoidal drugs (amoxicillin, chloramphenicol, cotrimoxazole, cephataxime) advocates for its reconsideration. Although, the lower susceptibility against fluoroquinolones among nalidixic-acid-resistant *Salmonella* (NARS) strain negates its empirical use among the study age group.

**Keywords:** Enteric fever, Low-income countries, Nepal, Pediatric, *Salmonella enterica*

\* Correspondence: [khadka.priyatam@gmail.com](mailto:khadka.priyatam@gmail.com)

<sup>1</sup>Medical Microbiology, Tri-Chandra Multiple Campus, Kathmandu, Nepal  
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



## Research Article

# Antibiotic Susceptibility Patterns of *Salmonella* Typhi in Jakarta and its Trends Within the Past Decade

<sup>1</sup>Lucky H. Moehario, <sup>1,4</sup>T. Robertus, <sup>1</sup>Enty Tjoa, <sup>2</sup>Wani D. Gunardi, <sup>3</sup>Angela Ch. M. Nusatia and <sup>1</sup>Daniel Edbert

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Health Science, Indonesia Catholic University Atma Jaya, Jalan Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Krida Wacana Christian University, Jalan Arjuna Utara No. 6, Jakarta 11510, Indonesia

<sup>3</sup>St. Carolus Hospital, Jalan Salemba Raya No. 41, Jakarta 10440, Indonesia

<sup>4</sup>Siloam Hospital Kebon Jeruk, Jalan Raya Perjuangan Kav. 8, Jakarta 11530, Indonesia

## Abstract

**Background and Objective:** A trend of changing susceptibility of *Salmonella* Typhi, the etiologic agent of typhoid fever to antibiotics, especially the first line occurred elsewhere to the worst, in which emerged the multiple drug resistance strains. This study aimed to investigate the susceptibility of *Salmonella* Typhi isolates from hospitalised patients in Jakarta and its satellite city to the 1st line antibiotics and others and evaluated whether there is a change of the pattern in the past decade. **Materials and Methods:** The study was a retrospective analysis. Records of antibiotic susceptibility of *Salmonella* Typhi from 2012-2017 in the hospitals in North, Central and West Jakarta and the satellite city, i.e., South Tangerang was retrieved from WHONET (5.4 and 5.6 version). Antibiotic susceptibility of 80% or greater was determined as good activity *in vitro*. The susceptibility of *Salmonella* Typhi in 2008-2010 from hospitals in Central and West Jakarta was also included to view its trend within a decade period. **Results:** Susceptibility of *Salmonella* Typhi isolates to the 1st line antibiotics i.e., Amoxicillin, Ampicillin, Chloramphenicol, Trimethoprim-sulfamethoxazole was good, also to Ceftriaxone, Nalidixic acid, Ciprofloxacin, Levofloxacin. The pattern relatively remained unchanged for the past 10 years towards most of the antibiotics tested. **Conclusion:** Susceptibility of *Salmonella* Typhi from Jakarta and the satellite city was good to the 1st line antibiotics and others within a decade period. Hence, these can be of choice for the treatment of typhoid fever, especially when microbiology laboratory diagnostic is not available.

**Key words:** *Salmonella typhi*, first line antibiotics, satellite city, hospitalised patients, antibiotic susceptibility

**Received:** October 01, 2018

**Accepted:** November 02, 2018

**Published:** December 15, 2018

**Citation:** Lucky H. Moehario, T Robertus, Enty Tjoa, Wani D. Gunardi, Angela Ch M Nusatia and Daniel Edbert, 2019. Antibiotic susceptibility patterns of *Salmonella* Typhi in Jakarta and its trends within the past decade. J. Biol. Sci., 19: 40-45.

**Corresponding Author:** Lucky H. Moehario, Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Health Science, Indonesia Catholic University Atma Jaya, Jalan Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440, Indonesia Tel: +628121103730

**Copyright:** © 2019 Lucky H. Moehario *et al.* This is an open access article distributed under the terms of the creative commons attribution License, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Competing Interest:** The authors have declared that no competing interest exists.

**Data Availability:** All relevant data are within the paper and its supporting information files.

## Trends in antimicrobial susceptibility of blood culture-positive typhoid fever over half a decade in adults attending a tertiary care teaching hospital in South India

Mohammed Rafiuddin Rashed, Ashish Yadav\*, Ramakrishna Pai Jakribettu

Department of Pharmacology,  
MES Medical College,  
Perinthalmanna, Kerala, India

Received: 09 September 2019

Revised: 10 October 2019

Accepted: 14 October 2019

\*Correspondence to:

Dr. Ashish Yadav,  
Email: [dr.ashishyadav@gmail.com](mailto:dr.ashishyadav@gmail.com)

**Copyright:** © the author(s), publisher and licensee Medip Academy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### ABSTRACT

**Background:** Typhoid fever is a public health concern in developing countries. Developed countries have also been influenced due to tourism. The drugs used for treating typhoid fever can and have been rendered unusable due to resistance. Monitoring and updating the *Salmonella* antibiogram is needed to prevent therapeutic failures. This study confirms to the same goal.

**Methods:** This study was conducted retrospectively in a tertiary care hospital in North Kerala with data collected from 2013 to 2017. Years were categorized into four quarters to analyze seasonality. Positive blood culture samples of adults, identified to be *Salmonella typhi* or *paratyphi* were subjected to antimicrobial sensitivity.

**Results:** 37 *Salmonella* isolates were included. July-September quarter was found to have maximum incidence of typhoid fever followed by April-June quarter. All isolates were 100% sensitive to ceftriaxone, chloramphenicol, and amoxicillin-clavulanic acid. Sensitivity lacked for nalidixic acid (48.65%), ciprofloxacin (48.65%) and levofloxacin (70.27%). Sensitivity to ampicillin and cotrimoxazole was 86.49% and 91.89%. Azithromycin efficacy was good overall (94.59%) with resistant isolates emerging in final year of this study.

**Conclusions:** Monsoon is most conducive for typhoid fever occurrence followed by summer. This study confirms utility of ceftriaxone and futility of quinolones and fluoroquinolones in typhoid fever treatment. Azithromycin has started showing emergence of resistance. Ampicillin and cotrimoxazole cannot be relied upon due to variability in sensitivity patterns. Chloramphenicol showed full efficacy throughout the study period which is encouraging. Amoxicillin-clavulanic acid, surprisingly was 100% effective throughout study period. However, no contemporary data is available for comparison.

**Keywords:** *Salmonella*, Typhoid, India, Resistance, Sensitivity, Amoxicillin

### INTRODUCTION

In developing countries, typhoid fever has been a major health problem on account of poor socioeconomic status compounded by poor sanitation facilities. According to recent estimates, Asian countries see 12-20 million cases and 13000-22000 deaths per year due to typhoid fever.<sup>1</sup> The figures for India estimate the typhoid fever incidence at 493.5/100000 persons per year with 340.1/100000 per person per year of these cases occurring in children of age group 2-5.<sup>2</sup> Most recent systematic reviews place the pooled estimates of annual incidence of Typhoid fever

due to *S. typhi* and *S. paratyphi* at 377 and 105 cases/100000 persons per year respectively.<sup>3</sup>

Typhoid fever, if untreated with appropriate antimicrobial agents, can lead to complications thus prolonging morbidity. Ciprofloxacin, which used to be the drug of choice till recent times is no longer recommended as a line of treatment due to resistance in most places. Also the current recommendation for hospitalized patients, i.e., ceftriaxone, though effective at present, is showing a trend towards resistance with increasing minimum inhibitory concentration (MIC) values.<sup>4,9</sup> This emphasizes



**INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN & SAINS  
WIYATA HUSADA SAMARINDA**  
Izin Menristekdikti RI Nomor : 1040/KPT/I/2019

 itkeswhs  
 itkeswhs  
 www.itkeswhs.ac.id  
 info@itkeswhs.ac.id

Jl. Kadrie Oening No. 77 Samarinda - Kalimantan Timur, Telp/Fax (0541) 7272431

#### SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan kesediaan saya untuk menjadi Pembimbing Pertama/Kedua dari mahasiswa berikut :

Nama : Dina Febrianti  
 NIM : 1819301203  
 Program Studi : D3 Analisis Kesehatan  
 Judul Karya Tulis Ilmiah : Gambaran Uji Sensitivitas Antibiotik Kloramfenikol Dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid

Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan penuh kesadaran


  
 Samarinda, 3 Maret 2021  
 Yang Membuat Pernyataan  
  
 Dr. Didi Irwadi Sp.PK (M.Kes)  
 NIK : 196612041997031001

"Hold The Future Now"



INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN & SAINS  
WIYATA HUSADA SAMARINDA

Izin Menristekdikti RI Nomor : 1040/KPT/I/2019

① itkeswhs

② itkeswhs

③ www.itkeswhs.ac.id

④ info@itkeswhs.ac.id

Jl. Kadrie Oening No. 77 Samarinda - Kalimantan Timur. Telp/Fax (0541) 7272431

### SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan kesediaan saya untuk menjadi Pembimbing Pertama/Kedua dari mahasiswa berikut :

Nama : Dina Febrianti  
NIM : 1819301203  
Program Studi : D3 Analis Kesehatan  
Judul Karya Tulis Ilmiah : Gambaran Uji Sensitivitas Antibiotik Kloramfenikol Dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid

Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan penuh kesadaran

  
Samarinda, 3 Maret 2021  
Yang Membuat Pernyataan  
  
Rifky Saldi A. Wahid, S.Farm., M.Kes  
NIK: 11410149219148

## RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Dina Febrianti lahir pada tanggal 12 Februari 2001 di Samarinda. Anak keempat dari Bapak Munawar dan Ibu Endang. Memulai pendidikan pada tahun 2005 di TK Negeri 1 Samarinda. Penulis melanjutkan Pendidikan Sekolah Dasar di SD Negeri 006 Samarinda dan lulus pada tahun 2012. Penulis melanjutkan Pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 7 Samarinda dan lulus pada tahun 2015. Penulis melanjutkan Pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 16 Samarinda dan lulus pada tahun 2018. Pada tahun yang sama penulis melanjutkan ke perguruan tinggi Institut Teknologi Kesehatan dan Sains Wiyata Husada Samarinda Program Studi D-III Analisis Kesehatan.

Pada bulan Januari sampai Februari 2021 penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Laboratorium Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur, pada bulan Maret sampai April 2021 di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Penulis aktif mengikuti organisasi eksternal yaitu Imatelki DPW Kalimantan Timur dan juga aktif dalam organisasi internal kampus seperti HMI Analisis Kesehatan dan Gamamis. Penulis menyelesaikan Pendidikan di Institut Teknologi Kesehatan dan Sains Wiyata Husada Samarinda dengan melaksanakan tugas akhir berupa Karya Tulis Ilmiah (*Literature Review*) yang berjudul **“Pola Sensitivitas *Salmonella typhi* Terhadap Antibiotik Kloramfenikol dan Amoxicillin Pada Penderita Demam Tifoid”**.

Semoga karya tulis ilmiah ini dapat dijadikan bahan bacaan, bahan referensi dan dapat meningkatkan pengetahuan kemampuan bagi peneliti selanjutnya.