

## UJI RESISTENSI *Salmonella typhi* DARI PENDERITA DEMAM TIFOID TERHADAP BEBERAPA ANTIBIOTIK

Riyan Sukma<sup>1\*</sup>, Cut Indriputri<sup>2</sup>, Nurgazali<sup>3</sup>, Jumhur Salam<sup>4</sup>

<sup>1,2,3</sup>Program Studi Teknologi Bank Darah, Politeknik Kesehatan Megarezky, Kota Makassar, Sulawesi selatan.

<sup>4</sup>Program Studi Keselamatan dan Kesehatan Kerja, Politeknik Kesehatan Megarezky, Kota Makassar, Sulawesi Selatan.

\*Email Koresponden : [riyan.sukma1996@gmail.com](mailto:riyan.sukma1996@gmail.com)

### Abstrak

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui uji resistensi bakteri *Salmonella typhi* dari penderita demam tifoid terhadap beberapa antibiotik. Sampel darah pasien demam tifoid diambil dari dua Rumah Sakit di Kota Makassar yaitu Rumah Sakit Labuang Baji dan RSUD Kota Makassar. Sampel diinokulasikan pada media SSA (*Salmonella Shigella Agar*). Kemudian dilakukan pewarnaan Gram dan uji biokimia serta uji gula-gula. Uji sensitivitas dengan metode *Disc Difusi Agar*. Hasil yang diperoleh yaitu dari 98 sampel yang diambil hanya 30 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil Uji sensitivitas dengan metode *Disc Difusi Agar* didapatkan hasil 21 sampel resisten terhadap Ciprofloksasin, 1 sampel resisten terhadap Kloramfenikol dan 8 sampel resisten terhadap Amoxicillin.

**Kata Kunci:** *Salmonella typhi*, Ciprofloksasin, Kloramfenikol, Amoxicillin

### Abstract

Typhoid fever is a systemic infection caused by *Salmonella typhi*. This study aims to determine the resistance test of *Salmonella typhi* bacteria from typhoid fever sufferers to several antibiotics. Typhoid fever patient blood samples were taken from two hospitals in Makassar City, namely Labuang Baji Hospital and Makassar City Hospital. Samples were inoculated on SSA media (*Salmonella Shigella Agar*). Then Gram staining and biochemical tests and sugar tests were carried out. Sensitivity test using the Agar Disc Diffusion method. The results obtained were that of the 98 samples taken, only 30 samples met the inclusion criteria. The results of the sensitivity test using the Disc Diffusion Agar method showed that 21 samples were resistant to Ciprofloxacin, 1 sample was resistant to Chloramphenicol and 8 samples were resistant to Amoxicillin.

**Keywords:** *Salmonella typhi*, Ciprofloxacin, Chloramphenicol, Amoxicillin

### PENDAHULUAN

Demam tifoid atau *typhoid fever* merupakan penyakit infeksi dan menjadi masalah serius di dunia. Penyakit ini disebabkan bakteri *Salmonella typhi*. Di Indonesia penyakit ini adalah suatu penyakit endemis dengan angka kejadian termasuk yang tertinggi, yaitu antara 358-810/100.000 penduduk/tahun [1].

Sulawesi Selatan merupakan salah satu propinsi di Indonesia dengan prevalensi demam tifoid yang cukup tinggi. Berdasarkan data yang ada dalam pada tahun 1991 terdeteksi 257/100.000 kasus demam tifoid dan meningkat menjadi 386/100.000 tahun 2007 [2]. *Salmonella typhi* adalah bakteri Gram negatif yang menyebabkan demam tifoid yang merupakan problem kesehatan berbagai

negara, bermunculannya galur yang resisten antibiotik, lambatnya diagnosis dan belum ada vaksin yang benar-benar efektif, sehingga menyebabkan kasus demam tifoid di Indonesia cukup tinggi [3].

Penyebaran penyakit ini terjadi sepanjang tahun dan tidak tergantung pada iklim, tetapi lebih banyak dijumpai di negara-negara sedang berkembang di daerah tropis, hal ini disebabkan karena penyediaan air bersih, sanitasi lingkungan dan kebersihan individu [4]. Patogenitasnya sangat tergantung pada sejumlah faktor virulensi, seperti kemampuan untuk *adhesi* (melekat) pada sel *host*, flagella, enzim, toksin, faktor bioaktif, yang akan memfasilitasi bakteri untuk melekat pada mukosa usus halus, invasi, multiplikasi dan menyebar masuk ke jaringan limfoid [5].

*Salmonella* sp. seringkali bertindak sebagai penyebab utama infeksi pada penyakit *foodborne disease*. *Salmonella* sp. dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti penyakit diare, *salmonellosis*, *gastroenteritis*, demam tifus, *bacteremia* (sepsis), serta penyakit infeksi lokal lainnya [6]. Diagnosis ini berdasarkan ditemukannya bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urin, feses, sumsum tulang, atau dari cairan duodenum [7].

Rawat inap di rumah sakit tahun 2009 yaitu sebanyak 80.850 kasus, yang meninggal 1.747 orang dengan *Case Fatality Rate* sebesar 1,25%.10 Sedangkan berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010 demam tifoid atau paratifoid juga menempati urutan ke-3 dari 10 penyakit terbanyak pasien rawat inap di rumah sakit tahun 2010 yaitu sebanyak 41.081 kasus, yang meninggal 274 orang

dengan *Case Fatality Rate* sebesar 0,67 % [8].

Pada perkembangan resistensi *Salmonella typhi* selanjutnya, beberapa negara melaporkan adanya *strain Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik utama untuk pengobatan demam tifoid yaitu kloramfenikol, ampicilin, amoksisilin, dan kotrimoksazol (*multi-drug resistant* = *MDR Salmonella typhi*). Thailand merupakan negara yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid anak, selanjutnya diikuti oleh negara lain [9].

Di Indonesia, kloramfenikol masih merupakan obat terpilih untuk pengobatan demam tifoid. Antibiotik kotrimoksazol, siprofloksasin, ofloksasin, amoksisilin, sefalosporin generasi ketiga menjadi alternatif obat tifoid bila kloramfenikol sudah tidak lagi rasional dan tepat guna. efektif. Namun lain halnya dengan India, golongan kuinolon seperti siprofloksasin telah menjadi *drug of choice* menggantikan kloramfenikol, amoksisilin, dan kotrimoksazol yang hanya digunakan untuk kasus-kasus tertentu [10].

Pasien seringkali mengobati sendiri dengan antibiotik yang tidak rasional disebabkan mudahnya mendapatkan antibiotik, bahkan tanpa menggunakan resep. Ada pula yang berkonsultasi dengan dokter tetapi dengan alasan keuangan atau telah merasa sehat, tidak meminum habis antibiotik yang diresepkan. Akibatnya akhir-akhir ini semakin banyak diberitakan dan ditemukan pasien yang menderita demam tifoid dan telah diberikan antibiotik pilihan tetapi tidak juga sembuh. Ternyata bakteri penyebab demam tifoid mengalami resistensi terhadap antibiotik tersebut [10].

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka pada penelitian ini dilakukan uji resistensi *Salmonella typhi* terhadap penderita demam tifoid. Hal ini menunjukkan bahwa perlu dilakukan uji resistensi *S. typhi* terhadap antibiotik khususnya di Makassar.

## METODE PENELITIAN

### *Waktu dan tempat Penelitian*

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus 2022 hingga November 2022. Sampel diambil dari RS Labuang Baji dan RSUD Daya. Analisis sampel dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar dan Ruang PCR *Real Time Science Building* Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin Makassar.

### *Populasi dan Sampel*

Sampel penelitian ini adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi penelitian yang diambil dari beberapa rumah sakit di Makassar (RSUD Daya dan RS Labuang Baji). Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Sampel penelitian ini adalah  $\pm 100$  sampel dengan karakteristik yang sesuai dengan *Bergey's Manual Determinative of Bacteriology*, yang diambil dari beberapa Rumah Sakit di Makassar.

### *Kultur dan Identifikasi*

Sampel darah dimasukkan ke dalam medium *bile broth* 1:10 kemudian diinkubasi pada temperatur 35-37°C selama 24 jam. Koloni yang tumbuh diinokulasi ke medium *Salmonella Shigella Agar* pada temperatur 37°C selama 24 jam. Pertumbuhan koloni diamati, jika ada dilanjutkan pada TSI agar, diinkubasi 35-37°C selama 18-24 jam. Jika ada

pertumbuhan dilanjutkan pada media SM, MR-VP, urea sitrat dan uji gula-gula, masing-masing diinkubasi 35-37°C selama 18-24 jam.

### *Uji Disc Diffusion*

Suspensi bakteri *S. typhi* dari kultur dilakukan pengenceran untuk mengetahui tingkat kekeruhan dengan menggunakan standar kekeruhan *Mc Farland*. Pada kepekaan yang sesuai dengan 0,5 standar *Mc Farland* ditanam pada permukaan agar Mueller Hilton-Agar dengan pH 7,2-7,4 dengan metode sebar. Kemudian *paper disc* yang mengandung antibiotik ciprofloksasin 5 µg, kloramfenikol 30 µg dan amoxicillin 25 µg diletakkan di permukaan agar, kemudian diinkubasikan semalam pada suhu 35°C selama 16-18 jam. Zona hambatan yang terbentuk pada agar dan lebar zona tersebut dibandingkan dengan lebar zona hambat standar *National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS)* dengan kategori resisten (<13 cm), intermediet (13-18 cm) dan sensitif (>18 cm).

### *Analisis Data*

Data yang diperoleh dari hasil uji kultur, *disc diffusion*, dianalisis secara deskriptif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

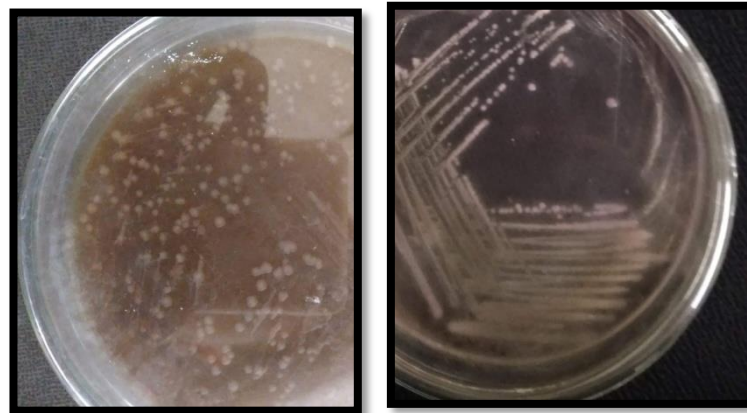
Demam tifoid merupakan masalah kesehatan di negara yang sedang berkembang. Sampai saat ini untuk menegakkan diagnosis masih menggunakan standar baku yaitu berdasarkan kultur darah. Metode diagnostik yang cepat, sederhana, dan murah sangat dibutuhkan. Tes serologi Widal merupakan tes yang memenuhi kriteria tersebut, dan hingga saat ini masih banyak digunakan [11]. Hasil isolasi *S.*

*typhi* dari 98 sampel pasien demam tifoid diperoleh 30 sampel yang menunjukkan hasil positif adanya bakteri *Salmonella typhi* (Tabel 1). Dari 98 sampel yang dikumpulkan, pasien yang diuji dengan tes widal positif dan titer H 1/320 dan dilakukan tes kultur darah yang memberikan hasil positif pada kultur hanya 30 (30,6%) sampel. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rachman [11], dalam penelitiannya melaporkan

untuk nilai spesifisitas tes serologi Widal berdasarkan *cut-off point* adalah *Salmonella thypi* O (10%), *Salmonella thypi* H (16,667%).

**Tabel 1. Jumlah sampel *S. typhi***

| Rumah sakit  | Jumlah Sampel Positif |
|--------------|-----------------------|
| Labuang Baji | 16                    |
| RSUD Daya    | 14                    |
| Total        | 30                    |



**Gambar 1.** Morfologi Koloni pada Media SSA (*Salmonella Shigella Agar*)

Gambar 1 menunjukkan pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* pada media agar SSA setelah inkubasi selama 24 jam. Tampak koloni bulat, putih, licin, berukuran kecil dan sedang. Berdasarkan beberapa penelitian diketahui bahwa bakteri tersebut berbentuk basil (batang) dan termasuk golongan bakteri Gram negatif. Bakteri Gram negatif ditandai

dengan warna merah [12]. Selanjutnya dilakukan uji karakteristik bakteri *Salmonella typhi* meliputi pewarnaan gram dan uji biokimia menggunakan media IMVIC meliputi Indol, *Methyl Red* (MR), *Voges Proskauer* (VP), *Triple Sugar Iron Agar* (TSIA), *Sulfid Indol motility* (SIM), uji Urea, uji Sitrat dan uji gula-gula seperti glukosa, sukrosa dan laktosa seperti Tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil Pengamatan Uji Biokimia

| Sampel | Gram | Indol | MR | VP | TSIA<br><i>Slant/Butt</i> | SIM                    | Urea | Sitrat | M | G | L | S |
|--------|------|-------|----|----|---------------------------|------------------------|------|--------|---|---|---|---|
| 1      | -    | -     | +  | -  | k/m                       | Motil+H <sub>2</sub> S | -    | -      | + | + | - | - |
| 2      | -    | -     | +  | -  | k/m                       | Motil+H <sub>2</sub> S | -    | -      | + | + | - | - |

**Keterangan:** (+) = Positif, (-) = Negatif, (k) = Kuning, (m) = Merah, (M) = Manitol (G) = Glukosa, (L) = laktosa (S) = Sukrosa

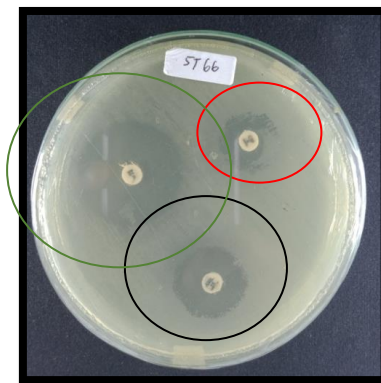
Berdasarkan tabel 2 hasil uji karakteristik menunjukkan koloni isolat *S. typhi* secara spesifik pada medium *Triple Sugar iron Agar* (TSIA) akan membentuk reaksi alkali (merah) pada permukaan medium. Sedangkan pada dasar tabung terjadi reaksi asam (Kuning) serta menghasilkan H<sub>2</sub>S yang ditandai dengan terbentuknya warna hitam.

Hasil uji sensitivitas dengan metode *Kirby Bauer* hasil yang diperoleh yaitu Ciprofloksasin memiliki tingkat resistensi yang cukup tinggi, sebanyak 21 pasien (70%) resisten dan sensitif 9 pasien

(30%). Kloramfenikol memiliki tingkat resistensi yang cukup rendah, secara yaitu 1 pasien (3,3%) yang resisten dan 29 pasien (96,6%) sensitif. Amoxicillin memiliki tingkat resisten terbilang lumayan secara berskisar antara 8 pasien resisten (26,6%) dan senstif 22 pasien (73,3%) seperti pada Tabel 3.

**Tabel 3** Hasil Uji Sensitivitas *Salmonella typhi*

| Antibiotik     | Pasien   |          |
|----------------|----------|----------|
|                | Resisten | Sensitif |
| Ciprofloksasin | 21       | 9        |
| Kloramfonikol  | 1        | 29       |
| Amoxicilin     | 8        | 22       |



**Gambar 2.** Hasil Uji Sensitivitas *Salmonella typhii* menggunakan Metode *Kirby Bauer*

**Keterangan:** ○ Resisten Ciprofloksasin  
○ Intermediet Amoxicillin  
○ Sensitif Kloramfenikol

Zona hambatan yang terbentuk pada agar dan lebar zona tersebut dibandingkan dengan lebar zona hambat standar *National Commitee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS)* dengan kategori resisten (<13 cm), intermediet (13-18 cm) dan sensitif (>18 cm).

Sesuai laporan Hadinegoro [13], para klinisi di beberapa negara mengamati adanya kasus demam tifoid yang berat

disebabkan oleh strain *S. typhi* yang telah resisten terhadap antibiotik. Sehingga diperlukan pemilihan antibiotik yang tepat dan biaya yang tidak terlalu tinggi.

Kegagalan dalam mengkultur atau mengisolasi biakan *S. typhi* dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya keterbatasan media isolasi yang digunakan, adanya penggunaan antibiotik sebelum pengambilan darah,

jumlah bakteri yang sangat minimal dalam darah, volume darah yang tidak mencukupi dan waktu pengambilan darah yang tidak tepat., respon imun dari host dan karakteristik intraseluler dari *S. typhi* [14].

Dalam pengujian metode kultur, dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Diantaranya, penggunaan antibiotik oleh penderita sebelum pemeriksaan, kurangnya volume darah yang digunakan untuk kultur, karakteristik intraseluler *S. typhi* dan jenis media yang digunakan untuk kultur [15].

Walaupun kloramfenikol memiliki sensitif 96% perlu perhatian karena efek sampingnya terhadap sumsum tulang. Dengan memperhatikan kondisi pasien, samping masing-masing antibiotik serta penggunaannya secara rasional, pola resistensi ini dapat digunakan sebagai terapi empirik.

Dari hasil penelitian dibandingkan dengan teori berdasarkan mekanisme kerja, efek samping antibiotik, pemakaian antibiotik yang rasional, maka kloramfenikol masih dapat digunakan sebagai obat pilihan untuk tifoid. Tetapi dalam penggunaannya perlu juga dikontrol agar efek mencakup reaksi hematologik, reaksi alergi, reaksi saluran cerna, dan reaksi neurologik, dapat diminimalisasi. Pengontrolan antara lain dapat dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium secara rutin selama pemakaian obat tersebut. Dengan demikian apabila ternyata timbul efek samping, penggunaannya bisa dikurangi atau dihentikan dan diganti dengan antibiotik lain sesegera mungkin agar tidak terjadi komplikasi.

Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antibiotik, yaitu penurunan permeabilitas terhadap antibiotik, adanya

proses enzimatis, modifikasi letak reseptor obat, dan peningkatan sintesis metabolit antagonis terhadap antibiotik.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ciprofloksasin memiliki tingkat resistensi yang cukup tinggi sebanyak 21 pasien (70%) resisten dan sensitif 9 pasien (30%). Sedangkan yang resisten terhadap antibiotik kloramfenikol yaitu 1 pasien (3,3%) yang resisten dan 29 pasien (96,6%) sensitif serta terhadap antibiotik amoxicillin ditemukan 8 pasien resisten (26,6%) dan 22 (73,3%). Adapun saran yang dapat penulis berikan yaitu perlu dilakukannya uji resistensi *Salmonella typhi* secara berkala, dalam waktu kurang lebih 6 bulan sekali untuk melihat tingkat keresistenan terhadap antibiotik yang sedang digunakan sebagai obat rujukan demam tifoid.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] D. Nurtjahyani, D. *Studi Biologi Molekuler Resistensi Salmonella typhi Terhadap Cloramfenikol*. (Tesis). Surabaya: Universitas Airlangga, 2007.
- [2] M. Hatta & Ratnawati. *Enteric Fever in Endemic Areas of Indoneisa: an increasing Problem of Resistance*. J Infect Develop Countries, Vol 2. No. 4: 279-82, 2008.
- [3] M. Hatta, Andi R. Sultan, R. Pastoor & H. L. Smits. *New flagellin gene for Salmonella enteric serovar typhi from the ease Indonesian archipelago*. Am J Trop Med Hyg, Vol. 84 No. 3: 429:434, 2011.
- [4] Y. P. Cita. *Bakteri Salmonella typhi dan Demam Tifoid*. Jurnal Kesehatan

- Masyarakat Andalas. Vol. 6. No. 1, 42-26, 2011.
- [5] G. Jindal, R. Tewari, A. Gautam, S. Pandey & P. Rishi. *Immunological characterization of recombinant Salmonella enterica serovar Typhi FliC protein expressed in Escherichia coli*. AMB Express a Springer Open Journal, 2(55), pp.1–9., 2012.
- [6] W. Prayoga & A. Wardani. *Polymerase Chain Reaction untuk Deteksi Salmonella sp.* Jurnal Pangan dan Agroindustri, Vol.3, No. 2: 483 – 488, 2015.
- [7] R. V. Prasetyo & Ismoedijanto. *Metode Diagnostik Demam Tifoid pada Anak*. 2011. Diakses pada 2 Juni 2019. [www.pediatrik.com/buletin/06224114418-f53zji.doc](http://www.pediatrik.com/buletin/06224114418-f53zji.doc).
- [8] O. K. Purnia. *Faktor Risiko Kejadian Penyakit Demam Tifoid Pada Penderita Yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Ungaran*. Jurnal kesehatan masyarakat Vol 2, No. 1, 2013. <http://ejournals1.undip.ac.id/index.php/jkm>.
- [9] Husain. *Profil Mutasi Gen Par E Isolat Salmonella Typhi di Makassar Yang Resisten Terhadap Ciprofloksasin Berdasarkan Teknik Polymerase Chain Reaction*. (Tesis). Makassar: Universitas Hasanuddin, 2008.
- [10] Y. Mulyana. *Sensitivitas Salmonella sp. penyebab demam tifoid terhadap beberapa antibiotik di Rumah Sakit Immanuel Bandung*. (Tesis). Bandung, Universitas Padjajaran, 2007.
- [11] A. F. Rachman. *Uji Diagnostik Tes Serologi Widal dibandingkan dengan Kultur Darah sebagai Baku Emas untuk Diagnostic Demam Tifoid di RSUP dr.Kariadi Semarang*. (Tesis). Semarang: Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, 2011.
- [12] N. P. Yuswananda. *Identifikasi bakteri Salmonella sp. pada Makanan Jajanan di Masjid Fathullah Ciputat*. (Skripsi). Fakultas Ilmu Kesehatan. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, 2015.
- [13] S. R. Hadinegoro . *Masalah Multi Drug Resistance pada Demam Tifoid Anak*. 1999. Diakses 3 Juni 2019. <http://www.kalbe.co.id>.
- [14] L. Zhou, & A. J. Pollard. *A fast and Highly Sensitive Blood culture PCR Method for Clinical Detection of Salmonella typhi*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. Vol. 9, No. 14: 1-8, 2010.
- [15] Asma Haque, Abdul Haque, Yasra Sarwar, Aamir Ali, Saira Bashir, Ayesha Tariq, M. Mohsin. *Identification of Drug Resistance Genes in Clinical Isolates of Salmonella typhi for Development of Diagnostic Multiplex PCR*. Pak. Med. SCI.J, Vol 21, No. 4: 402-407, 2005.