



TELAAH METODE DIAGNOSIS CEPAT DAN PENGOBATAN INFEKSI *Salmonella typhi*

Review on Rapid Diagnosis Method and Treatment of *Salmonella typhi* Infection

Dudi Hardianto

Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, BPPT
Gedung LAPTIAB 610-612 Kawasan Puspiptek Serpong Tangerang
E-mail: dudi.hardianto@bppt.go.id

ABSTRACT

Salmonella is a genus of gram-negative bacilli which are pathogenic for human. Recently over 2,500 serotypes of *Salmonella* have been reported. Of these, the most common serotype causing typhoid fever which is acute infectious disease in small intestine due to *Salmonella typhi* entering the body through contaminated food or drink. *S. typhi* infection remains a major public health concern worldwide because of the subsequent economic burden for the cost of surveillance, prevention, and treatment. In Indonesia, typhoid fever is an endemic disease that threatens public health and becomes a complex problem because it increases carrier cases and drug resistance, so its diagnosis is needed. Although there is already a diagnosis method of typhoid fever conventionally, a fast, easy and reliable diagnosis method is needed to diagnose typhoid fever by medical personnel in endemic countries. Typhoid fever is treated by antibiotics and prevention efforts are carried out through vaccination. This review aims to know the diagnosis, treatment, and prevention of typhoid fever caused by *S. typhi*.

Keywords: antibiotics, pathogen, rapid detection, *Salmonella typhi*, typhoid fever

ABSTRAK

Salmonella adalah bakteri basil gram negatif yang bersifat patogen terhadap manusia dan saat ini telah dilaporkan lebih dari 2.500 serotipe. Salah satu serotipe *Salmonella* diketahui menyebabkan penyakit demam tifoid yaitu infeksi akut pada usus halus akibat *Salmonella typhi* yang masuk ke dalam tubuh melalui makanan dan minuman yang tercemar. Infeksi *S. typhi* menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat di seluruh dunia karena beban ekonomi yang ditimbulkannya untuk biaya pengawasan, pencegahan, dan pengobatan. Di Indonesia, demam tifoid merupakan penyakit endemis yang mengancam kesehatan masyarakat dan menjadi masalah kompleks karena demam tifoid meningkatkan kasus-kasus karier dan resistensi obat sehingga diperlukan diagnosisnya. Meskipun sudah ada diagnosis demam tifoid secara konvensional, tetapi diperlukan metode diagnosis yang cepat, mudah dan andal untuk mendeteksi demam tifoid oleh tenaga medis yang bekerja di negara-negara endemik. Demam tifoid diobati dengan pemberian antibiotika dan dilakukan upaya pencegahan melalui vaksinasi. Telaah ini bertujuan untuk mengetahui diagnosis, pengobatan, dan pencegahan demam tifoid yang disebabkan oleh *S. typhi*.

Kata Kunci: antibiotika, demam tifoid, deteksi cepat, patogen, *Salmonella typhi*

PENDAHULUAN

Salmonella merupakan bakteri gram negatif anaerob fakultatif yang mempunyai flagela dan aktif bergerak. Sejak ditemukan oleh Daniel Esmer dan Theobald Smith pada tahun 1885, *Salmonella* dan *Escherichia coli* merupakan bakteri yang banyak diteliti (Coburn et al. 2007; Lamas et al. 2018). Saat ini, telah dilaporkan lebih dari 2.500 serotipe *Salmonella*. Dari jumlah tersebut, serotipe yang paling umum menyebabkan penyakit manusia adalah *Salmonella enterica* serovar typhi (*S. typhi*) dan *S. enterica* serovar enteritidis (*S. enteritidis*) di negara-negara Amerika dan Eropa (Lee et al. 2015). Infeksi *Salmonella* menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia dan berkontribusi membebani ekonomi untuk biaya pengawasan, pencegahan, dan pengobatan di negara-negara maju dan negara-negara berkembang, seperti negara di Asia Selatan dan Asia Tenggara, sebagian Afrika dan Amerika Latin (Boyke et al. 2007; Christenson 2013; Eng et al. 2015; Li et al. 2018; Paul dan Bandyopadhyay 2017). Prevalensi demam tifoid tinggi di negara-negara berkembang dengan sanitasi buruk, populasi tinggi, dan terbatasnya air bersih (Li et al. 2018; Mengist dan Tilahun 2017; Mogasale et al. 2017; Raffatellu et al. 2008; Sharma et al. 2018). Kelompok berisiko tinggi terinfeksi salmonellosis adalah bayi, anak-anak, dan ibu yang sedang mengandung (Ajibola et al. 2018).

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut pada usus halus yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit ini menjadi masalah kesehatan di negara berkembang. Jumlah kasus 22.000.000 per tahun di dunia dan mengakibatkan 216.000-600.000 orang menderita demam tifoid. Pada tahun 2002, terjadi 408.837 kasus demam tifoid di Afrika (Gunn et al. 2014; Keddy et al. 2011). Di Indonesia (Jakarta) terjadi 148,7 kasus demam tifoid, di Papua New Guinea terjadi 100 sampai 1.000 kasus, di India terjadi 102 sampai 2.219 kasus dan di Pakistan terjadi 412,9 kasus per 100.000 orang tiap tahunnya. Di Indonesia, penyakit ini merupakan penyakit endemik yang mengancam kesehatan masyarakat dan menjadi masalah kompleks karena meningkatkan kasus-kasus karier dan resistensi terhadap obat sehingga

menyulitkan upaya pencegahan dan pengobatan. Pada tahun 2015, terdapat 94.625 kasus salmonellosis pada manusia dan menyebabkan 126 kematian di Eropa (Zaki dan Karande 2011; Siba et al. 2012; Mangarengi et al. 2015; Alba et al. 2016; Lamas et al. 2018; Purba et al. 2016; Yasin et al. 2018). Sebanyak 1 sampai 5% orang yang terinfeksi menjadi karier kronis karena menyimpan *S. typhi* di kandung empedu walaupun telah diobati dengan antibiotik (Huang dan Dupont 2005).

Salmonella yang mencemari makanan dan minuman menyebabkan demam tifoid (Raffatellu et al. 2008). Diagnosis yang terlambat dan pengobatan yang salah dapat berakibat fatal pada penderita demam tifoid karena menyebabkan pendarahan saluran cerna yang mengakibatkan kematian (Stanaway et al. 2019; Goay et al. 2016). Metode deteksi *Salmonella* yang diinginkan mempunyai sensitifitas untuk mendeteksi satu sel dalam sampel, cepat, spesifik, dan akurat (Lee et al. 2015). Diagnosis demam tifoid yang akurat sangat penting bukan hanya untuk mendiagnosis etiologi tetapi juga mengidentifikasi individu yang berpotensi menjadi karier (Mengist dan Tilahun 2017). Metode yang umum digunakan untuk diagnosis demam tifoid dengan kultur darah. Pada metode ini, sampel darah yang diduga mengandung *Salmonella* ditumbuhkan dalam media TSB (*Tryptone Soya Broth*), BB (*Bile Broth*) atau GB (*Glucose Broth*) (Lee et al. 2015; Sultana et al. 2016). Selanjutnya ditumbuhkan dalam media selektif agar MacConkey (Sultana et al. 2016) dan agar SS (*Salmonella Shigella*) (Lee et al. 2015). Metode ini mempunyai spesifitas yang tinggi tetapi sensitifitasnya rendah sekitar 50% sehingga memerlukan pengembangan teknik diagnosis untuk meningkatkan sensitifitasnya (Storey et al. 2015).

Demam tifoid dapat dicegah dengan menjaga kebersihan air dan makanan serta mencuci tangan sebelum makan. Selain itu dilakukan vaksinasi pada turis dan orang-orang sehat di daerah endemik. Vaksinasi dengan Ty21 dan Vi direkomendasikan secara rutin di negara-negara endemik (Sharma et al. 2018). Telaah ini bertujuan untuk mengetahui diagnosis, pengobatan, dan pencegahan demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*.

PATOGENESIS SALMONELLA

Dosis infeksi atau jumlah *S. typhi* yang menyebabkan seseorang sakit bervariasi antara 10^3 sampai 10^6 sel. *S. typhi* harus mampu bertahan hidup di lambung yang mempunyai pH rendah untuk menginfeksi usus halus (Chowdhury et al. 2016).

Makanan atau minuman yang terkontaminasi menjadi perantara *S. typhi* masuk ke dalam usus halus. Dalam usus halus, *S. typhi* menempel pada sel mukosa kemudian menginfeksi mukosa. *S. typhi* masuk ke dalam epitelium mukosa dengan cara enterosit, kemudian menembus dinding usus sehingga mencapai folikel usus halus. Selanjutnya melalui saluran limfe mesenterik masuk ke aliran darah secara sistemik (disebut bakteremia ke-1) lalu mencapai retikulo endotelial dan jaringan tubuh. Setelah berada dalam sirkulasi sistemik (disebut bakteremia ke-2) akan mencapai organ tubuh (Crump et al. 2015; Chowdhury et al. 2016). Waktu inkubasi adalah antara 7 sampai 14 hari dan waktu ini tergantung dari jumlah bakteri, virulensi, dan respon daya tahan tubuh manusia (Christenson 2013; Lee et al. 2015).

METODE DIAGNOSIS KONVENSIONAL

Demam tifoid merupakan penyakit umum di negara berkembang sehingga diperlukan metode diagnosis yang memadai (Mangarengi et al. 2015). Pada umumnya diagnosis awal demam tifoid berdasarkan hasil evaluasi tanda dan gejala klinis (Andrew dan Ryan 2015). Gejala demam tifoid berupa demam sebagaimana gejala penyakit infeksi pada umumnya, seperti infeksi malaria, demam berdarah dengue, dan leptospirosis sehingga diagnosis yang tepat menjadi sangat penting. Gejala lain demam tifoid adalah: sakit kepala, sakit otot, menggigil, gangguan pernafasan, sakit perut dan konstipasi atau diare (Tam et al. 2008; Mangarengi et al. 2015; Li et al. 2018; Johnson et al. 2018). Metode diagnosis konvensional demam tifoid dibagi menjadi 3 tahap, yaitu pemeriksaan mikrobiologi, biokimia, dan serologi. Tahapan umum metode konvensional meliputi kultivasi atau perbanyakan sel, isolasi, skrining, dan konfirmasi. Pemeriksaan mikrobiologi dengan cara menumbuhkan spesimen yang diambil

dari darah, sumsum tulang, feses, dan urin. Sensitivitas kultur darah diestimasi antara 40 sampai 60%. Spesimen ditumbuhkan dalam cawan petri yang mengandung media selektif agar (agar Mac Conkey, agar desoksikolat sitrat, agar silosa-lisin-deksokolat, agar hektoen enterik, atau agar *Salmonella-Shigella* atau SS) untuk memperbanyak sel. Koloni *S. typhi* mempunyai bentuk morfologi yang khas pada media di atas. Beberapa media kultur selektif untuk *Salmonella* yang beredar di pasaran dapat dilihat pada Tabel 1. Selanjutnya dilakukan uji biokimia dan serologi. Uji biokimia meliputi uji glukosa, H_2S , urease, lisin dekarboksilase, KCN, malonat, indol, dan Voges Proskauer. Sedangkan uji serologi meliputi uji antigen polipalen flagela dan somatik. Proses diagnosis ini memerlukan beberapa hari sehingga dikembangkan metode lain yang waktu deteksinya lebih singkat (Tam et al. 2008; Lee et al. 2015; Veeraraghavan et al. 2018). Kelemahan dari kultur *S. typhi* adalah memerlukan fasilitas laboratorium khusus, waktu yang lama, dan mahal (Hayat et al. 2011).

Uji Widal merupakan metode yang handal untuk diagnosis demam tifoid untuk beberapa dekade (Ezeigbo et al. 2015). Pemeriksaan serologi dilakukan dengan pemeriksaan antibodi pada serum, anti-*salmonella* IgM atau IgM-IgG. Uji Widal merupakan reaksi antara antigen O pada liposakarida (somatik) dan H (protein kompleks flagela, flagelin) *S. typhi* (suspensi *Salmonella* yang dimatikan) dengan antibodi (IgM-IgG) spesifik di dalam darah manusia (Parry et al. 2011; Lee et al. 2015; Bell et al. 2016). Kelemahan uji Widal adalah sering memberikan hasil positif palsu untuk beberapa bakteri dalam satu genus dan penderita malaria. Tingginya titer antibodi *Salmonella* pada penderita malaria menyebabkan beberapa praktisi beranggapan bahwa infeksi malaria sering disertai dengan infeksi tifoid (Ezeigbo et al. 2015).

METODE DIAGNOSIS CEPAT

Sekarang ini telah ditemukan teknologi diagnosis yang lebih cepat, mudah, sensitif, dan spesifik dibandingkan dengan metode konvensional (Park et al. 2014). Beberapa metode diagnosis cepat dengan menggunakan

Tabel 1. Metode deteksi *Salmonella* yang dijual secara komersial (Kuijpers et al. 2018; Lee et al. 2015)

Metode	Pengukuran	Produsen
Media		
Kultur selektif	BBLTM CHROMagar™	BD Diag.
	EF-18 Agar (Metode ISO-GRID)	Neogen
	HGMF/EF-18	QA Life Sci.
	OSRT9 (<i>Oxoid Salmonella Rapid Test</i>)	Oxoid
	Oxoid SRT	Oxoid
	Rambada agar	Technogram
	RAPID Salmonella	Bio-Rad Lab.
	SPRINT Salmonella	Oxoid
	Salmonella	Contamination Sciences LLC
	<i>Salmonella</i> Precis	Oxoid
	<i>Salmonella</i> Rapid Test	Oxoid
	SESAME <i>Salmonella</i> Test	Biokar Diag.
	Simple Method for <i>Salmonella</i> (SMS)	AES Chemunex
	Suncoli Test Paper	Sun Chem.
Imunologi		
ELISA	Assurance GDS™ for Salmonella	BioControl
	BacTrace	KPL
	<i>Salmonella</i> ELISA Test	Bioline
	CHEKIT	Bommeli Diag.
	Colotrix	Matrix/Microscience
	EIAFoss	FOSS
	Equate	Binax
	FlockChek	IDEXX
	Immuno-magnetic-separation	Golden
	Locate	Rhone-Poulenc
	MASTAZYME	MAST
	MicroELISA	Dynatech Lab.
	Rapidyme <i>Salmonella</i>	BIO ART SA/NV
	Ridascreen <i>Salmonella</i>	R-Biopharm
	<i>Salmonella</i>	GEM
	<i>Salmonella</i>	Dioline/Mast Diag.
	<i>Salmonella</i> -TEX	Organon Teknita
	Salmotype	Labor Diag Leipzig
	TAG 24 <i>Salmonella</i>	Biocontrol
	Tecra ^R <i>Salmonella</i>	Tecra
VIDAS	bioMerieux	
<i>Latex agglutination</i>	ANI <i>Salmonella</i>	ANI Biotech
	Bactigen	Wampole Lab.
	Dupont Lateral Flow System	Dupont Qualicon
	Microscreen	Microgen
	RapidTest	Unipath
	RapidCheck SELECT	SDIX
	<i>Salmonella</i> Seiken	Denka Seiken
	<i>Salmonella</i> Verify	VICAM
	Serobact	REMEL
	Singlepath <i>Salmonella</i>	EMD
	<i>Salmonella</i> Latex test	Oxoid
	<i>Salmonella</i> Screen/ <i>Salmonella</i> Verify Slidex	bioMerieux
	Spectate	May & Baker
	Wallcolex	Wellcolex

Tabel 1 (lanjutan). Metode deteksi *Salmonella* yang dijual secara komersial (Kuijpers et al. 2018; Lee et al. 2015)

Metode	Pengukuran	Produsen
Imunokromatografi	<i>Salmonella</i> 1-2 SE	BioControl
	Clearview	Unipath
	PATH-STIK	Celsis
	Reveal for <i>Salmonella</i>	Neogen
	Singlepath	Merck
	SMART-II	New Horizon
	Tecra <i>Salmonella</i> UNIQUE	Tecra
	SD Biotline RDT	Standard Diagnostics
	Dialab RDT	DIALAB GmbH
	Labcare RDT	Labcare
	SMI Typhi RDT	Science with a Mission, Inc
SMI (Para)typhi RDT	Science with a Mission, Inc	
Creative Diagnostics RDT	Creative Diagnostics	
Biosensor	DIA/PRO	UMEDIK
	RBD3000	AATI
	DETEX	Molecular Circuitry
Aglutinasasi (Blot)	<i>Salmonella</i> Screen	VICAM
	TUBEX IDL	Biotech
	CheckPoint Colony Lift Immunoassay Kit	Kirkegaard & Perry
Dot-ELISA	TyphiDot	Moody
Immunodifusi	<i>Salmonella</i> 1-2 Test	BioControl
<i>Tube Agglutination</i>	Sanofi qualitative agglutination	Bio-Rad
Asam Nukleat		
PCR	ABI Prism 7500	Applied Biosystems
	ADIAFOOD <i>Salmonella</i>	AES Chemunex
	Assurance GDS	BioControl
	<i>Salmonella</i>	Systems
	BAX <i>Salmonella</i> PCR	DuPont
	AmpliSensor	Biotronics
	Foodproof <i>Salmonella</i> detection kit	Merck KGaA
	GeneDisc <i>Salmonella</i> spp.	Pall GeneSystems
	GeneSTAR	Gull Laboratories
	Genevision	Warnex
	Gene-Trak	Neogen
	HQS <i>Salmonella</i>	ADNucleis
	Iq-Check™ PCR	BioRad Laboratories
	LightCycler	Roche Diagnostics
	Luminex	Luminex Corporation
	MicroSEQ <i>Salmonella</i> spp	Applied Biosystems
	Probelia	Sanofi Diagnostics Pasteur
SmartCycler	Cepheid	
TagMan	PE-Applied	
Hibridisasi DNA	DNAH	GeneTrak
	GeneQuence	Neogen Corporation
	Gene-Trak	Neogen Corporation
	RABIT	DonWhite Sci
Miniaturized test		
Biokimia	API 20E	bioMerieux sa
	Enterobacteriaceae Set II	BBL
	Enterotube II	Roche Diagnostics
	EPS (Enteric Pathogens Screen Card)	Vitek
	GNI (Gram Negative Identification Card)	Vitek
	MICRO-ID	Organon Teknika
	Microscan	Baxter Diagnostics
	Mnitek 11	BBL
	Quad Enteric Panel	Micro-Media
	Quantum L1	Abbott laboratories
	Sensititre	Sensititre
	Tri Panel	DifcoPasco Laboratories
	Vitek 2	bioMerieux

kloning dan DNA rekombinan telah dikembangkan, divalidasi, dan tersedia di pasar. Prosedur diagnosis cepat *Salmonella* dapat mengurangi penyimpanan sampel dan memperbanyak jumlah sampel yang diuji (Park et al. 2014; Lee et al. 2015).

Metode diagnosis yang mudah, cepat, dan andal diperlukan oleh tenaga medis yang bekerja di negara-negara endemik. Uji dapat dilakukan di daerah terpencil dengan fasilitas laboratorium terbatas dan tidak memerlukan pelatihan khusus (Bell et al. 2016).

Beberapa metode diagnosis cepat *Salmonella* yang sudah tersedia di pasar antara lain secara imunologi berbasis asam nukleat. Prosedur imunologi ELISA (*enzyme-linked immunoabsorbant assay*) dan PCR (asam nukleat) lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan metode konvensional. Pengukuran ELISA dapat mendeteksi *Salmonella* dengan konsentrasi 10^4 - 10^5 sel mL^{-1} sedangkan pengukuran PCR mendeteksi *Salmonella* dengan 10^4 sel mL^{-1} . Sensitivitas dan limit deteksi dapat ditingkatkan dengan penambahan perlakuan preparasi sampel dan teknik purifikasi (Lee et al. 2015). Beberapa kit ELISA untuk mendeteksi *Salmonella* yang sudah beredar di pasaran dapat dilihat pada Tabel 1.

Pengujian berdasarkan reaksi serologi menggunakan monoklonal atau poliklonal antibodi spesifik yang berikatan dengan antigen somatik atau flagela. Beberapa pengujian yang berdasarkan pada reaksi imunologi antara lain ELISA, aglutinasi dengan lateks, imunodifusi, dan imunokromatografi (*dipstick*). Pada teknik ELISA, antigen spesifik untuk *S. typhi* berikatan dengan antibodi yang terikat dengan matriks padat membentuk kompleks antigen-antibodi. Konsentrasi antigen diukur dengan terjadinya perubahan warna yang disebabkan oleh reaksi enzimatis pada substrat kromagen. Sedangkan pada teknik aglutinasi dengan lateks menggunakan partikel lateks yang dilapisi antibodi dan bereaksi dengan antigen pada permukaan sel *S. typhi* membentuk agregat yang dapat terlihat. Untuk teknik imunodifusi, *Salmonella* yang telah diperbanyak dalam media *tetrathionate brilliant broth* selama 24 jam dimasukkan ke dalam ruang inokulasi dan akan bergerak keluar dari ruang inokulasi masuk ke ruang mobilitas yang terdapat

antibodi sehingga membentuk kompleks antigen-antibodi berupa pita imunodifusi 3 dimensi setelah diinkubasi selama 14 jam. Teknik imunokromatografi menggunakan antigen atau antibodi yang terikat dalam membran nitroselulosa. Sampel yang mengandung antibodi atau antigen *S. typhi* akan berikatan dan membentuk kompleks berwarna merah muda sampai ungu yang dapat dilihat oleh mata. TUBEX adalah salah satu kit diagnosis yang berdasarkan deteksi antibodi yang mudah digunakan. Kekurangan metode ini antara lain adalah reaksi silang dengan antigen lain, variasi antigen, sensitivitas untuk beberapa sampel dalam matriks (Tam et al. 2008; Lee et al. 2015).

Pengujian berbasis asam nukleat (DNA) untuk mendeteksi DNA berdasarkan target spesifik dari urutan asam nukleat organisme. Teknik ini berkembang karena sensitif, spesifik, cepat untuk mendeteksi *Salmonella*. Dua metode berbasis asam nukleat adalah hibridisasi langsung (Probe DNA) dan PCR (amplifikasi DNA), *reverse transcription* (RT)-PCR, *nested* PCR, multiplex PCR (Zhao et al. 2014; Fan et al. 2015; Lee et al. 2015; Kaur et al. 2018). Beberapa kit diagnostik yang berbasis asam nukleat yang telah beredar di pasaran dapat dilihat pada Tabel 1.

Teknologi biosensor diaplikasikan untuk mendeteksi bakteri berupa molekul atau kelompok molekul yang berikatan dengan material pada permukaan. Sinyal dikenali ketika sampel spesifik berikatan dengan elemen pengenalan biologis dari biosensor. Sinyal diubah menjadi massa, konsumsi oksigen, perbedaan potensial, indeks bias, pH, atau parameter lain. Elemen pengenalan biologis yang dapat digunakan antara lain enzim, antibodi, asam nukleat, sel, jaringan, dan material biometrik. Teknik ini dapat menggantikan metode yang berbasis imunologi dan asam nukleat DNA (Lee et al. 2015).

PENGOBATAN

Deteksi cepat untuk mendiagnosis *Salmonella* dan mengobati dengan antibiotika yang tepat sangat penting untuk menangani demam tifoid. Lebih dari 90% pasien diobati dengan antibiotika oral di rumah. Pasien dengan kondisi parah seperti muntah terus-menerus, diare berat, dan sakit perut

memerlukan rawat inap dan pengobatan antibiotik secara parenteral (Chowdhury et al. 2016).

Kriteria utama pemilihan antibiotika untuk mengobati demam tifoid antara lain khasiat, keamanan, ketersediaan, dan harga. Kloramfenikol merupakan antibiotika yang digunakan untuk pengobatan demam tifoid sejak tahun 1948. Pada tahun 1970, trimetoprim-sulfametoksazol dan ampisilin digunakan sebagai pengganti karena terjadi resistensi terhadap kloramfenikol. (Chowdhury et al. 2016). Selanjutnya pada tahun 1980, seftriakson dan siprofloksasin menjadi antibiotika pilihan utama untuk mengobati demam tifoid. Umumnya, orang dewasa yang terkena demam tifoid diobati dengan fluoroquinolon karena harga relatif lebih murah, aman, dan efektif dibandingkan dengan obat-obat antibiotika lainnya seperti kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin, sefalosporin generasi ke-3 dan trimetoprim-sulfametoksazol. Fluoroquinolon masuk ke dalam sel dan membunuh *S. typhi* pada fasa monosit atau makrofaga (WHO 2003; Chowdhury et al. 2016; Kaur et al. 2018).

Resistensi antibiotika pada *Salmonella* menjadi masalah utama di seluruh dunia. Resistensi terhadap antibiotika fluoroquinolon ditemukan dalam dekade terakhir. Sekarang ini, gatifloksasin lebih baik dibandingkan fluoroquinolon. Bakteri harus mempunyai 2 titik mutasi, yaitu pada gen pengkode DNA girase dan topoisomerase 4 supaya resisten terhadap gatifloksasin (Chowdhury et al. 2016).

Azitromisin dengan dosis 10 mg per kg bobot badan diberikan sekali dalam sehari untuk mengobati demam tifoid. Generasi ke-3 sefalosporin, sefiksim dengan dosis 15-20 mg per kg bobot badan, diberikan 2 kali sehari yang digunakan untuk demam tifoid pada anak-anak. Antibiotika lain yang dapat digunakan adalah seftriakson, sefotaksim, dan aztreonam (Chowdhury et al. 2016).

Secara umum pengobatan demam tifoid dibagi menjadi 3, yaitu: (1) *S. typhi* yang sensitif digunakan fluoroquinolon (ofloksasin atau siprofloksasin) dan sebagai alternatif digunakan kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMK), ampisilin dan amoksisilin; (2) *S. typhi* yang resisten terhadap beberapa obat digunakan fluoroquinolon (sefiksim), dan sebagai alternatif digunakan azitromisin; (3) *S. typhi*

resisten terhadap kuinolon digunakan azitromisin atau seftriakson, dan sebagai alternatif digunakan sefiksim (WHO 2003).

PENCEGAHAN

Air dan makanan yang terkontaminasi *S. typhi* merupakan penyebab utama demam tifoid (Eng et al. 2015). Hal tersebut dapat dicegah dengan pengolahan air minum dan limbah rumah tangga dengan baik, menjaga kebersihan makanan dan minuman, pasteurisasi susu, mencuci tangan sebelum makan, merebus air minum, menghindari makan kerang mentah, dan es yang menggunakan air yang tidak direbus (Chowdhury et al. 2016).

Pencegahan demam tifoid lainnya adalah melalui vaksinasi. Vaksin pertama dikenalkan di Inggris dan Jerman pada tahun 1896 tetapi mempunyai efek samping yang tinggi (Chowdhury et al. 2016). Vaksin Ty21a dan Vi merupakan vaksin untuk mencegah demam tifoid yang aman dan efektif. Vaksin Ty21a merupakan vaksin yang mengandung *S. typhi* yang dilemahkan dan diberikan secara oral, sedangkan vaksin Vi berupa polisakarida kapsular yang diberikan secara injeksi (Amicizia et al. 2017).

Vaksin oral Ty21a efektif untuk anak-anak di atas 5 tahun dan dewasa. Vaksin Vi efektif untuk dewasa dan anak-anak di atas 2 tahun. WHO merekomendasikan untuk melakukan vaksinasi pada turis yang bepergian ke daerah resiko tinggi (daerah endemik). Saat ini sedang dikembangkan vaksin tifoid berbasis DNA yang masih dalam tahap uji klinis fase 1 dan 2 (Chowdhury et al. 2016). Vaksinasi sangat efektif mencegah demam tifoid (Eng et al. 2015).

KESIMPULAN

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh *S. typhi* yang menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Uji Widal memerlukan interpretasi tenaga terlatih sehingga diperlukan diagnosis lain yang mudah, cepat, dan dapat dilakukan dengan fasilitas laboratorium terbatas. Banyak metode deteksi yang beredar di pasar dengan limit deteksi, sensitivitas, spesifisitas, dan harga yang bervariasi. Pencegahan dengan hidup sehat dan vaksinasi dapat mengurangi biaya

pengobatan demam tifoid. Terjadinya resistensi terhadap antibiotika kloramfenikol dan golongan fluorokuinolon generasi ke-1 maka digunakan turunan terbaru fluorokuinolon dan sefalosporin generasi ke-3.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas dana penelitian yang diberikan melalui program Insentif riset sistem Inovasi Nasional Gelombang II tahun anggaran 2018.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajibola O, Mshelia MB, Gulumbe BH, Eze AA (2018) Typhoid fever diagnosis in endemic countries: A clog in the wheel of progress? *Medicina (Kaunas)* 54:23. doi: 10.3390/medicina54020023
- Alba S, Bakker MI, Hatta M, Pauline F, Scheelbeek PFD, Dwiyanti R, Usman R, Sultan AR, Sabir M, Tandirogang N, Amir M, Yasir Y, Pastoor R, van Beers S, Smits HL (2016) Risk factors of typhoid infection in the Indonesian archipelago. *PLoS One* 11:e0155286. doi: 10.1371/journal.pone.0155286
- Amicizia D, Arata L, Zangrillo F, Panatto D, Gasparini R (2017) Overview of the impact of typhoid and paratyphoid fever. Utility of Ty21a vaccine (Vivotif). *J Prev Med Hyg* 58:E1-E8. PMC5432773
- Andrew JR, Ryan ET (2015) Diagnostics for invasive *Salmonella* infections: Current challenges and future directions. *Vaccine Suppl* 33:C8-C15. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.030.
- Bell RL, Jarvis KG, Ottesen AR, McFarland MA, Brown EW (2016) Recent and emerging innovations in *Salmonella* detection: a food and environmental perspective. *Microb Biotechnol* 9:279-292. doi: 10.1111/1751-7915.12359
- Chowdhury MAJ, Shumy F, Anam AM, Chowdhury MK (2014) Current status of typhoid fever: A review. *Bangladesh Med J* 43:106-111. doi: 10.3329/bmj.v43i2.21394
- Christenson JC (2013) *Salmonella* infection. *Pediatr Rev* 34:375-383. doi: 10.1542/pir.34-9-375
- Coburn B, Grassl GA, Finlay BB (2007) *Salmonella*, the host and disease: A brief review. *Immunol Cell Biol* 85:112-118. doi: 10.1038/sj.icb.7100007
- Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM (2015) Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clin Microbiol Rev* 28:901-937. doi: 10.1128/CMR.00002-15
- Eng S, P Pusparajah P, Mutalib NA, Ser H, Chan K, Lee L (2015) *Salmonella*: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Front Life Sci* 8:284-293. doi: 10.1080/21553769.2015.1051243
- Ezeigbo OR, Agomoh N, Asuoha-Chuks N (2015) Laboratory diagnosis of typhoid fever using widal and blood culture methods in Aba, Southeastern Nigeria. *Am J Microbiol Res* 3:181-183. doi: 10.12691/ajmr-3-6-1
- Fan F, Yan M, Du P, Chen C, Kan B (2015) Rapid and sensitive *Salmonella typhi* detection in blood and fecal samples using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *Foodborne Pathog Dis* 12:778-786. doi: 10.1089/fpd.2015.1950
- Goay YX, Chin KL, Tan CLL, Yeoh CY, Ja'afar JN, Zaidah AR, Chinni SV, Phua KK (2016) Identification of five novel *Salmonella typhi*-specific genes as marker for diagnosis of typhoid fever using single-gene target PCR assays. *Biomed Res Int* 2016:1-9. doi: 10.1155/2016/8905675
- Gunn JS, Marshall JM, Baker S, Dongol S, Charles RC, Ryan ET (2014) *Salmonella* chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. *Trends Microbiol* 22:648-655. doi: 10.1016/j.tim.2014.06.007
- Hayat AS, Shah SIA, Shaikh N (2011) Typhoid fever: Evaluation of typhidot (IgM) in early and rapid diagnosis of typhoid fever. *Professional Med J* 18:259-264
- Huang DB, DuPont HL (2005) Problem pathogens: extra-intestinal

- complication of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis* 5:341-348. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70138-9
- Johnson R, Mylona E, Frankel G (2018) Typhoidal *Salmonella*: Distinctive virulence factors and pathogenesis. *Cell Microbiol* 20:e12939 doi: 10.1111/cmi.12939
- Kaur A, Kapil A, Elangovan R, Jha S, Kalyanasundaram D (2018) Highly-sensitive detection of *Salmonella typhi* in clinical blood samples by magnetic nanoparticle-based enrichment and *in-situ* measurement of isothermal amplification of nucleic acid. *PLoS One* 13:e0194817. doi: 10.1371/journal.pone.0194817
- Keddy KH, Sooka A, Letsoalo ME, Hoyland G, Chagnat CL, Morrissey AB, Crump JA (2011) Sensitivity and specificity of typhoid fever rapid antibody tests for laboratory diagnosis at two sub-Saharan African sites. *Bull World Health Organization* 89:640-647. doi: 10.2471/BLT.11.087627
- Kuijpers LMF, Chung P, Peeters, M Phoba P, Kham C, Barbe B, Lunguya O, Jacobs J (2018) Diagnostic accuracy of antigen-based immunochromatographic rapid diagnostic tests for the detection of *Salmonella* in blood culture broth. *PLoS One* 13:e0194024. doi: 10.1371/journal.pone.0194024
- Lamas A, Miranda JM, Regal P, Vasquez B, Franco CM, Cepeda A (2018) A comprehensive review of non-*enterica* subspecies of *Salmonella enterica*. *Microbiol Res* 206:60-73. doi: 10.1016/j.micres.2017.09.010
- Lee K, Runyon M, Herrman TJ, Phillips R, Hsieh J (2015) Review of *Salmonella* detection and identification methods: Aspects of rapid emergency response and food safety. *Food Cont* 47:264-276. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.07.011
- Li P, Liu Q, Luo H, Liang K, Han Y, Roland KL, Curtis R, Kong Q (2018) Bi-valent polysaccharides of Vi capsular and O9 O-antigen in attenuated *Salmonella typhimurium* induce strong immune responses against these two antigens. *Vaccines* 3:1. doi: 10.1038/s41541-017-0041-5
- Mangarengi Y, Dwiyantri R, Tandirogang N, Sabir M, Natzir R, Hatta M, Yadi (2015) Evaluation of dri-dot OMPs *Salmonella typhi* in suspected typhoid fever patients as an immunodiagnostic kit. *Am J Biomed Life Sci* 3:87-90. doi: 10.11648/j.ajbls.20150304.14
- Mengist HM, Tilahun K (2017) Diagnostic value of widal test in the diagnosis of typhoid fever: A systematic review. *J Med Microb Diagn* 6:248. doi: 10.4172/2161-0703.1000248
- Mogasale V, Maskery B, Ochiai RL, Lee JS, Mogasale VV, Ramani E, Kim YE, Park JK, Wierzba TF (2014) Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: A systematic, literature-based update with risk-factor adjustment. *Lancet Glob Health* 2:e570-580. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70301-8
- Park SH, Aydin M, Khatiwara A, Dolan MC, Gilmore DF, Bouldin JL, Ahn S, Ricke SC (2014) Current and emerging technologies for rapid detection and characterization of *Salmonella* in poultry and poultry products. *Food Microbiol* 38:250-262. doi: 10.1016/j.fm.2013.10.002
- Parry CM, Wijedoru L, Arjyal A, Baker S (2011) The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9:711-725. doi: 10.1586/eri.11.47
- Paul UT, Bandyopadhyay A (2017) Typhoid fever: A review. *Int J Adv Med* 4:300-306. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20171035
- Purba IE, Wandra T, Nugrahini N, Nawawi S, Kandun N (2016) Program pengendalian demam tifoid di Indonesia: Tantangan dan peluang. *Media Litbangkes* 26:99-108. doi: 10.22435/mpk.v26i2.5447.99-108
- Raffatellu M, Wilson RP, Winter SE, Baumler AJ (2008) Clinical pathogenesis of typhoid fever. *J Infect Dev Ctries* 2:260-266. doi: 10.3855/jidc.219
- Sharma T, Bhatnagar S, Tiwari A (2018) Typhoid diagnostics: looking beneath the surface. *J Clinical Diagnostic Res* 12:KE01-KE07. doi: 10.7860/JCDR/2018/36358.12048
- Siba V, Horwood PF, Vannuga K, Wapling JA, Sehuko R, Siba PM, Greenhill AR (2012) Evaluation of serological

- diagnostic tests for typhoid fever in Papua New Guinea using a composite reference standard. *Clinical Vaccine Immunol* 19:1833-1837. doi: 10.1128/CVI.00380-12
- Stanaway JD, Reiner RC, Blacker BF, Goldberg EM, Khalil IA, Troeger CE, Andrews JR, Bhutta ZA, Crump JA, Im J, Marks F (2019) The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Infect Dis* 19:369-381. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30685-6
- Storey HL, Huang Y, Crudder C, Golden A, de los Santos T, Hawkins K (2015) A meta-analysis of typhoid diagnostic accuracy studies: A recommendation to adopt a standardized composite reference. *PLoS One* 10:e0142364. doi: 10.1371/journal.pone.0142364
- Sultana S, Maruf MAA, Sultana R, Jahan S (2016) Laboratory diagnosis of enteric fever: A review update. *Bangladesh J Infect Dis* 3:43-51. doi: 10.3329/bjid.v3i2.33834
- Tam FCH, Ling TKW, Wong KT, Leung DTM, Chan RCY, Lim PL (2008) The TUBEX test detects not only typhoid-specific antibodies but also soluble antigens and whole bacteria. *J Med Microbiol* 57:316-323. doi: 10.1099/jmm.0.47365-0
- Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Ralph R (2018) Typhoid fever: Issues in laboratory detection, treatment options and concerns in management in developing countries. *Future Sci OA* 4:FSO312. doi: 10.4155/foa-2018-0003
- WHO (2003) Background Document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. *Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biological*, World Health Organization
- Yasin N, Jabeen A, Nisa I, Tasleem U, Khan H, Momin F, Shah F, Rasheed U, Zeb U, Safi A, Hussain M, Qasim M, Rahman H (2018) A review: Typhoid fever. *J Bacteriol Infec Dis* 2:1-7
- Zaki SA, Karande S (2011) Multidrug-resistant typhoid fever: A review. *J Infect Dev Ctries* 5:324-337. doi: 10.3855/jidc.1405
- Zhao X, Lin C, Wang J, Oh DH (2014) Advances in rapid detection methods for foodborne pathogens. *J Microbiol Biotechnol* 24:297-312. doi: 10.4014/jmb.1310.10013