
Resistensi Antibiotik terhadap Bakteri *Salmonella Typhi*: Literature Review

Antibiotic Resistance to Salmonella Typhi Bacteria: Literature Review

M. Sabir^{1,4*}, Sarifuddin², Aristo³, Ressay Dwiyantri¹, Andi Nur Asrinawaty¹

¹Departemen Mikrobiologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako Palu-Indonesia, 94118

²Departemen Pulmonologi, Fakultas Kedokteran-RS Undata, Universitas Tadulako Palu Indonesia, 94118

³Departemen Bedah Urologi Fakultas Kedokteran-RS Undata Palu Indonesia 94118

⁴Departemen Infeksi Tropis, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako-Palu, Indonesia, 94118

*Correspondent Author: msabiruntad16@gmail.com

Abstrak

Resistensi antimikroba merupakan ancaman kesehatan masyarakat dunia. Dampak kesehatan masyarakat akibat *Salmonella* semakin diperberat dengan munculnya resistensi antimikroba. Untuk membantu mengetahui resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*, dilakukan literatur review dengan tujuan untuk mendeskripsikan prevalensi resistensi antibiotik. Data yang digunakan merupakan data yang diambil bersumber dari *PubMed*, *NCBI*, *Science Direct*, *Google Scholar*. Hasil pencarian menggunakan database ditemukan 28 jurnal dan kemudian diseleksi. Hasil seleksi diperoleh 12 jurnal yang dijadikan sampel dalam penelitian ini. Pengendalian *Salmonella typhi* (*penyebab Demam Tifoid*) dapat dilaksanakan melalui sistem surveilans yang diterapkan secara konsisten memantau secara longitudinal dan mengevaluasi resistensi serta konsekuensinya dalam bidang pencegahan kesehatan masyarakat.

Kata kunci: *Salmonella Typhi*; Resistansi Antibiotik; XDR *Salmonella*; MDR *Salmonella*

Abstract

Antimicrobial resistance is a global public health threat. The public health impact of Salmonella is further exacerbated by the emergence of antimicrobial resistance. To help determine antibiotic resistance to salmonella typhi, a literature review was conducted to describe the prevalence of antibiotic resistance. The data used is data taken from PubMed, NCBI, Science Direct, and Google Scholar. The search results using the database found 28 journals and then selected. The results obtained were 12 journals that were used as samples in this study. Typhoid control is only possible if adequate surveillance systems are in place to continuously monitor the longitudinal trend of typhoid fever and evaluate its sustainability and public health consequences.

Key words: *Salmonella Typhi*; Antibiotic Resistance; XDR *Salmonella*, MDR *Salmonella*

PENDAHULUAN

Salmonella merupakan salah satu agen penyakit yang ditularkan secara umum melalui makanan dan air. Salmonella dapat mempengaruhi 1,2 juta orang Amerika setiap tahun, dengan puluhan juta kasus di seluruh dunia setiap tahun. Di Cina, infeksi Salmonella berkontribusi sebesar 40% dari infeksi bakteri setiap tahun. Salmonella dapat hidup pada spesies berdarah panas dan dingin serta seringkali bertahan hidup lebih baik di lingkungan dibanding dengan bakteri *Escherichia coli*.(1–3)

Salmonella yang dibawa oleh kotoran dapat bertahan hidup di tanah yang diberi pupuk selama 21 hari, dan bahkan selama 332-968 hari dalam kondisi yang sesuai. *Salmonella enterica serovar Typhi* adalah serovar peringkat kedua teratas yang diisolasi dari daging dan serovar yang paling sering dilaporkan pada kawanan tertentu seperti ternak babi., bahkan telah dikembangkan *Salmonella non-typhoid* yang memiliki satu set gen yang terlibat dalam kolonisasi tanaman. Semakin lama Salmonella bertahan di tanah, semakin tinggi kemungkinan mereka mencemari buah atau sayuran, yang meningkatkan risiko kesehatan manusia.(2)

Tiga serotipe yang paling sering dilaporkan diisolasi dari manusia pada tahun 2020 adalah *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* dan Salmonella varian monofasik masing-masing menyumbang 48,7%, 12,4% dan 11,1% kasus salmonellosis yang terjadi pada manusia. Proporsi kasus salmonellosis pada manusia yang disebabkan oleh *S. Typhimurium* (ST) dan varian monofasiknya (MST) berkisar antara 20,1% sampai 23,5% selama periode 2016 sampai 2020 serta daging yang bersumber dari hewan babi dianggap sebagai sumber ST dan MST yang sangat penting.(4)

Antimikroba sebagai kelompok agen yang dapat menekan infeksi dengan membunuh atau memperlambat pertumbuhan patogen termasuk bakteri, parasit, virus, dan jamur. Antibiotik adalah obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati infeksi bakteri dengan cara membunuh bakteri tertentu (bakterisida) atau mencegah perkembangbiakannya (bakteriostatik).(5)

Resistensi antimikroba merupakan ancaman kesehatan masyarakat dunia. Makanan hewan telah terbukti dapat membawa patogen seperti Salmonella. Bakteri yang membawa gen resisten yang telah diamplifikasi hewan dapat ditularkan ke manusia secara langsung atau tidak langsung. Kemunculan dan penyebaran patogen yang resisten dan atau multiresisten terhadap obat seperti Salmonella memiliki dampak serius dalam pemberian layanan Kesehatan. Pengetahuan tentang pola dan kerentanan dari gen antimikroba dapat digunakan untuk mengembangkan intervensi dan rancangan rekomendasi kebijakan yang spesifik.(6,7)

Dampak kesehatan masyarakat akibat Salmonella semakin diperberat dengan munculnya resistensi antimikroba, terutama terhadap antimikroba dengan prioritas tertinggi yang penting secara klinis, seperti golongan kuinolon dan sefalosporin generasi ke-3 dan ke-4(4)

Upaya membantu mengetahui resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*, dalam studi ini dilakukan literatur review untuk menggambarkan prevalensi resistansi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan literatur review yaitu dengan mengumpulkan, mengevaluasi, meninjau dan menganalisis literatur yang telah dikumpulkan mengenai resistansi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*.

Data yang digunakan merupakan data yang bersumber dari PubMed, NCBI, Science Direct, Google Scholar dengan kata kunci seperti: *Resistance Antimikroba*, *Salmonella Typhi*. Seleksi literatur berdasarkan kriteria inklusi berupa jurnal terkait, terbitan 5 tahun terakhir, jurnal sesuai yang dengan keyword yang diinput, jurnal yang memiliki populasi, intervensi, perbandingan dan hasil terkait dengan topik yang dicari. Kriteria eksklusi berupa jurnal yang tidak bisa terbuka, jurnal yang tidak memiliki kata kunci.

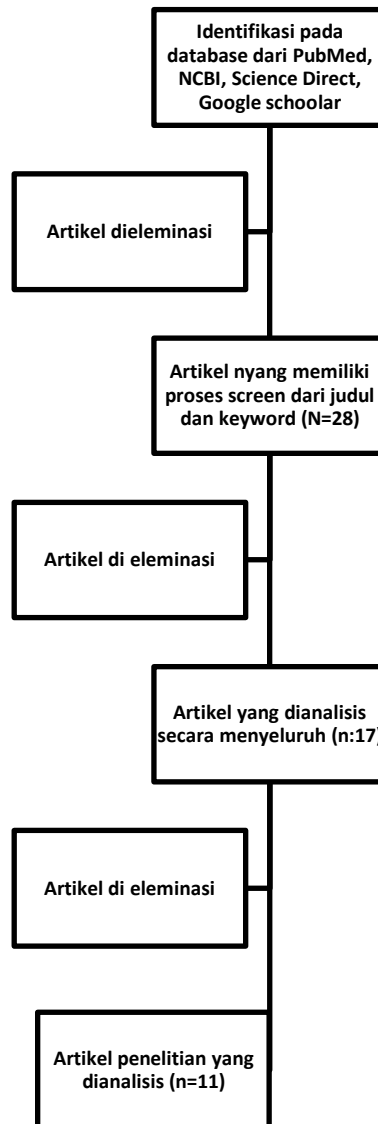


Table 1. Diagram alur pemilihan artikel

HASIL

Dari hasil pencarian dengan menggunakan database ditemukan 28 jurnal dan kemudian diseleksi. Hasil diperoleh 11 jurnal yang dijadikan sampel dalam penelitian literatur review ini.

DISKUSI

Resistensi antibiotik merupakan masalah Kesehatan global yang memerlukan penanganan secara serius dalam pemenuhan layanan Kesehatan bagi masyarakat yang mengalami atau membderita penyakit infeksi.

Penelitian yang dilakukan oleh Achi dkk (2021) dengan jumlah sampel sebanyak 130 spesies salmonela yang diisolasi dari peternakan di Nigeria, dievaluasi menggunakan VITEK®. Isolasi ini kemudian diuji dengan menggunakan 19 antibiotik berupa ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefalexin, cefalotin, cefpodoxime, cefovecin, ceftiofur, imipenem, amikacin, gentamicin, neomycin, erythromycin, marblofloxacin, pradofloxacin, doxycycline, tetracycline, nitrofurantoin, chloramphenicol, and

trimethoprim/sulphamethoxazole. Hasil yang didapatkan 42 (23.3%) isolat resisten terhadap 4 antibiotik, 29 (22.3%) resisten terhadap 9 antibiotik, dan 7 (5.4%) resisten terhadap 11 dari 19 antibiotik. Semua 130 isolat resisten terhadap cefalexin dan cefalotin. 120 (92.3%) isolat resisten terhadap gentamicin. 68 (52.3%) isolat resisten terhadap pradofloxacin, 66 (50.8%) isolat resisten terhadap tetracycline, dan 44 (33.8%) resisten terhadap enrofloxacin.(8)

Pada penelitian Gutierrez dkk (2020) di Florida. Sampel berupa 54 kotoran ayam pedaging yang didapatkan dari 18 lokasi peternakan yang diambil sebanyak 3 kali, yaitu musim panas, musim dingin dan musim semi. Hasil didapatkan Salmonella dari semua peternakan (n=18). Total isolat salmonella sebanyak (n=47) di lakukan observasi dan uji kerentanan antibiotik terdapat isolat yang resisten terhadap tetracycline (29.8%), sulfisoxazole (23.4%), dan streptomycin (14.9%). Sedangkan semua isolat Salmonella (n=47) rentan terhadap antibiotik amoxicilin-clavulanid acid, ampicilin, azithromycin, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, meropenen, nalidixic acid, dan trimethoprim-sulfamethoxazole. Secara keseluruhan 18 isolat tersebut resisten terhadap 1 jenis antibiotik, sedangkan 14 isolat ditemukan resisten terhadap 2 atau lebih antibiotik.

Pada penelitian Hassena dkk (2022) di Tunisia. Sampel sebanyak 54 isolat yang terdiri atas 42 sampel berasal dari peternakan dan 12 sampel berasal dari kerang yang didapatkan di pesisir pantai sekitar Sfax. Terdapat 10 Antibiotik yang digunakan yaitu amoxicilin-clavulanic acid (AMC); penicillin oxacillin (OXA), ampicilin (AMP), cephalosporin cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CRO), ceftazidime (CAZ), quinolone nalidixic acid (NA), fluoroquinolone ciprofloxacin (CIP), sulfonamide trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT). Hasil yang didapatkan hampir semua isolat telah resisten terhadap setidaknya satu agen antimikroba. Didapatkan tingkat resistensi tertinggi ($P < 0,05$) terhadap OXA (94,4%), diikuti oleh AMP (37%) dan NA (27,7%). Tingkat resistensi yang sedang ditemukan terhadap AMC dan CTX (14,8% untuk kedua obat), diikuti oleh STX (9,3%) dan CIP (5,5%). Frekuensi resistensi terendah diamati untuk CAZ dan ETP serta ditemukan 20,4% dari isolat yang multiresisten terhadap antibiotik(9).

Pada penelitian Igbiosa dkk (2022) yang dilakukan di kota Benin, Nigeria. Dari 250 sampel daging dari peternakan, 103 (41.2%) positif terhadap salmonella. Hasil yang ditemukan bahwa semua serovar Salmonella resisten terhadap ≥ 1 dan ≤ 13 antibiotik. Indeks resistensi terhadap multi-antibiotik berkisar antara 0,05 hingga 0,59, sementara 32 (37,7%) resisten terhadap berbagai obat.

Penelitian yang dilakukan oleh Khan dkk (2021) di Trinidad dan Tobago. Secara keseluruhan, dari 1.024 sampel diperoleh dari dua wilayah penetasan dan 27 peternakan ayam pedaging, 36 sampel (3,5%) positif Salmonella, dan frekuensi isolasi adalah penetasan sedikit lebih tinggi ($P = 0.0025$) daripada sampel peternakan ayam pedaging (24 dari 866 sampel, 2,8%). Hasil uji resistensi didapatkan bahwa dari 25 isolat Salmonella dari 6 jenis sampel dari penetasan, 11 isolat (44%) resisten terhadap 1 atau lebih terhadap agen antimikroba. Beberapa isolat Salmonella resisten terhadap 4 dari 8 agen antimikroba; amoxicilin-clavulanic acid (4% isolat), gentamicin (4.0% isolat), doxycycline (28% isolat) dan kanamycin (28% isolat). Dan dari 40 isolat salmonella yang berasal dari peternakan, secara keseluruhan bahwa frekuensi resistensinya terhadap agen antimikroba adalah 87.5% (35 dari 40 isolat). Beberapa isolat salmonella resisten terhadap 6 dari 8 antimikroba 2.5% (1 dari 40 isolat) untuk ciprofloxacin, serta 85% (34 dari 40 isolat) untuk doxycycline.(10)

Penelitian yang dilakukan oleh Li dkk (2022) di Jiangsu, China. Strain Salmonella sebanyak (n = 246), diidentifikasi dari 1178 sampel daging hewan babi yang dikumpulkan di Jiangsu, Cina. Sebanyak 13 *Salmonella typhi* terdeteksi dengan dominan isolat ST469 (33,33%, 82/246) pada isolat tersebut. Secara umum, sebagian besar strain Salmonella dalam penelitian ini menunjukkan resistensi terhadap beberapa obat seperti aminoglikosida (88,21%, 217/246), tetrasiklin (90,24%, 222/246) dan florfenicol (91,87%, 226/246). Namun, semua strain kecuali satu strain yang sensitif terhadap meropenem (99,59%, 245/246) dan colistin (100%, 246/246). Fenotipe dari strain Salmonella pada kebanyakan kasus dapat dijelaskan melalui mekanisme pengangkutan gen resistensi yang sesuai.(11)

Penelitian yang dilakukan oleh Velasquez dkk (2018) di Amerika. Empat wilayah peternakan unggas diambil sampelnya melalui *cloacal swab*, *drag swab*, dan *litter sample* sebelum pemberian rekomendasi perubahan biosekuriti (Maret-April) dan pasca pemberian rekomendasi (Oktober-November). Salmonella dengan serotipe yang sesuai dilakukan pemeriksaan resistensi antimikroba dengan metode

Polymerase Chain Reaction (PCR). Sebanyak 7 isolat menunjukkan resistensi terhadap setidaknya satu dari 8 antimikroba. Resistensi yang lebih tinggi ditemukan terhadap tetrasiklin, amoksisilin/asam klavulanat, dan ampisilin. Berdasarkan hasil temuan prevalensi ini, dapat disimpulkan bahwa terlepas dari implementasi penerapan praktek biosekruti yang selalu ditingkatkan, ternyata bahwa variasi musim dapat menyebabkan perubahan prevalensi resistensi.(12)

Penelitian yang dilakukan oleh Zahli dkk (2022) di Moroko. Sebanyak 620 sampel yang diperoleh dari sampel unggas yang dianalisis secara biokimia terhadap keberadaan *Salmonella* menurut standar ISO 6579 dan dikonfirmasi secara molekuler. Uji kepekaan terhadap obat menunjukkan bahwa 80,95% isolat *Salmonella* resisten terhadap setidaknya satu antibiotik dan 19,05% isolat yang rentan terhadap semua antibiotik yang diuji. Sembilan ST MLST (tipe urutan) yang terdeteksi berbeda, dimana ST1954 menjadi yang paling banyak(13)

Dari penelitian diatas, semua bakteri masih sensitif terhadap ceftriaxone. Sebagai konsekuensi dari meningkatnya resistensi terhadap antibiotik lini pertama dan kedua, ceftriaxone (sefalosporin generasi ke-3) dan azitromisin (makrolida) semakin banyak digunakan dalam pengobatan *Salmonella Typhi*. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Sah dkk (2020), Dua isolat MDR *Salmonella Typhi* dari India ditemukan dengan urutan keseluruhan genom terkait erat dengan strain wabah XDR *S. typhi* 2016 dari Pakistan. Isolat India tidak memiliki urutan resistensi kromosom antimikroba tetapi membawa *IncY* plasmid p60006. Kedua isolat tersebut rentan terhadap kloramfenikol, azitromisin, dan karbapenem(14)

S. typhi yang resisten terhadap lima jenis antibiotik (yaitu, kloramfenikol, ampisilin, kotrimoksazol, fluorokuinolon, dan generasi ketiga sefalosporin), disebut sebagai "*extensively drug-resistant*" (XDR)(15,16)

Sebuah laporan kasus yang dilaporkan oleh Petrin dkk (2020) di Amerika yang terjadi terhadap salah satu anak yang terkena demam enterik, secara ekstensif resisten setelah melakukan kunjungan ke Pakistan dan membutuhkan pengobatan antimikroba yang lebih luas dari biasanya. Dokter harus menyadari bahwa kasus demam enterik yang ditangani, mungkin tidak rentan terhadap antibiotik yang biasa direkomendasikan dan bahwa *S.typhi* yang resisten secara luas akan memerlukan pengobatan dengan karbapenem seperti meropenem atau azitromisin. Pasien yang resistensi terhadap Ampicilin, Cefepime, Ceftriaxone, Imipenem, dan Trimethrphim-sulfamethoxazole, sedangkan antibiotik yang sensitif adalah meropenem, tetracycline, tigecycline.(17)

Meningkatnya tingkat isolasi *S. typhi* dari biakan darah merupakan masalah kesehatan masyarakat yang serius. Pengobatan *Extensive Drug Resistant (XDR) S. typhi* adalah salah satu tantangan yang berkembang bagi dokter dalam bidang penyakit menular di Lahore dan lebih luas lagi di Pakistan. Perawatan merupakan tantangan karena pasien tifus tipikal berasal dari latar belakang sosial ekonomi yang buruk dan pengobatan *Extensive Drug Resistant (XDR) S. typhi* mahal. Di Pakistan banyak pasien dewasa datang ke dokter umum atau apoteker dan dirawat secara empiris sedangkan anak-anak lebih sering dibawa ke rumah sakit(18).

Pengendalian tifoid hanya dapat dilaksanakan jika sistem surveilans yang memadai diterapkan terus dalam memantau secara longitudinal perkembangan demam tifoid dan mengevaluasi resistensi dan konsekuensi bagi kesehatan masyarakat. Diperlukan adanya Promosi kesehatan dan kesadaran massal, dengan cara berfokus pada praktisi publik dan swasta melalui penggunaan yang tepat dari alat diagnostik dan antibiotik untuk tifus, serta strategi pencegahan yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mąka Ł, Popowska M. Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated from food. *Roczniki Panstwoweego Zakladu Higieny*. 2016;67(4):343–58.
2. Peng S, Song D, Zhou B, Hua Q, Lin X, Wang Y. Persistence of *Salmonella Typhimurium* and antibiotic resistance genes in different types of soil influenced by flooding and soil properties. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [Internet]. 2022;248(October):114330. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114330>
3. da Silva KE, Tanmoy AM, Pragasam AK, Iqbal J, Sajib MSI, Mutreja A, et al. The international and intercontinental spread and expansion of antimicrobial-resistant *Salmonella Typhi*: a genomic

- epidemiology study. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2022;3(8):e567–77. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00093-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00093-3)
4. Roasto M, Bonardi S, Mäesaar M, Alban L, Gomes-Neves E, Vieira-Pinto M, et al. Salmonella enterica prevalence, serotype diversity, antimicrobial resistance and control in the European pork production chain. *Trends in Food Science and Technology*. 2023;131(December 2022):210–9.
 5. PUNCHIHEWAGE-DON AJ, HAWKINS J, ADNAN AM, HASHAM F, PARVEEN S. The outbreaks and prevalence of antimicrobial resistant Salmonella in poultry in the United States: An overview. *Heliyon* [Internet]. 2022;8(11):e11571. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11571>
 6. Rahman SIA, Dyson ZA, Klemm EJ, Khanam F, Holt KE, Chowdhury EK, et al. Population structure and antimicrobial resistance patterns of salmonella typhi isolates in Urban Dhaka, Bangladesh from 2004 to 2016. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2020;14(2):1–18.
 7. Sodagari HR, Shrestha RD, Agunos A, Gow SP, Varga C. Comparison of antimicrobial resistance among Salmonella enterica serovars isolated from Canadian turkey flocks, 2013-2021. *Poultry Science*. 2023;102655.
 8. Achi C, Ba X I, Holmes M. Multidrug-resistance in Salmonella species isolated from poultry in Nigeria. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;101:37–8.
 9. Hassena A Ben, Belmabrouk S, Amor MG Ben, Zormati S, Guermazi-Toumi S, Siala-Trigui M, et al. Study of Virulence Genes, Antimicrobial Resistance, and Genetic Relatedness of Foodborne Salmonella Isolates from Tunisia. *Journal of food protection* [Internet]. 2022;85(12):1779–89. Available from: <https://doi.org/10.4315/JFP-22-167>
 10. Khan AS, Georges K, Rahaman S, Abebe W, Adesiyun AA. Occurrence, Risk Factors, Serotypes, and Antimicrobial Resistance of Salmonella Strains Isolated from Imported Fertile Hatching Eggs, Hatcheries, and Broiler Farms in Trinidad and Tobago. *Journal of Food Protection* [Internet]. 2022;85(2):266–77. Available from: <https://doi.org/10.4315/JFP-21-236>
 11. Li Y, Li K, Peng K, Wang Z, Song H, Li R. Distribution, antimicrobial resistance and genomic characterization of Salmonella along the pork production chain in Jiangsu, China. *Lwt* [Internet]. 2022;163(January):113516. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113516>
 12. Velasquez CG, MacKlin KS, Kumar S, Bailey M, Ebner PE, Oliver HF, et al. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of Salmonella isolated from poultry farms in southeastern United States. *Poultry Science* [Internet]. 2018;97(6):2144–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.3382/ps/pex449>
 13. Zahli R, Scheu AK, Abrini J, Copa-Patiño JL, Nadia A, Nadia SS, et al. Salmonella spp: Prevalence, antimicrobial resistance and molecular typing of strains isolated from poultry in Tetouan-Morocco. *Lwt*. 2022;153(April 2021).
 14. Sah R, Donovan S, Seth-Smith HMB, Bloemberg G, Wüthrich D, Stephan R, et al. A novel lineage of ceftriaxone-resistant salmonella typhi from India that is closely related to XDR S. typhi found in Pakistan. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(5):1327–30.
 15. Wang Y, Lu D, Jin Y, Wang H, Lyu B, Zhang X, et al. Extensively Drug-Resistant (XDR) Salmonella Typhi Outbreak by Waterborne Infection — Beijing Municipality, China, January–February 2022. *China CDC Weekly*. 2022;4(12):254–8.
 16. Das JK, Hasan R, Zafar A, Ahmed I, Ikram A, Nizamuddin S, et al. Trends, associations, and antimicrobial resistance of salmonella typhi and paratyphi in Pakistan. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018;99(3):48–54.
 17. Petrin CE, Steele RW, Margolis EA, Rabon JM, Martin H, Wright A. Drug-Resistant Salmonella typhi in Pakistan. *Clinical Pediatrics*. 2020;59(1):31–3.
 18. Rasheed F, Saeed M, Alikhan NF, Baker D, Khurshid M, Ainsworth E V., et al. Emergence of resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins in salmonella typhi in lahore, pakistan. *Microorganisms*. 2020;8(9):1–10.