

Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid

Dwi Arymbhi Sanjaya*, Herleeyana Meriyani, RR. Asih Juanita dan Nyoman Budiarta Siada

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja Nomor 11A, Denpasar, Bali, Indonesia, 80236.

*email korespondensi: arymbhi@unmas.ac.id

Received 20 November 2021, Accepted 26 March 2022, Published 15 July 2022

Abstrak: Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yaitu *Salmonella typhi*. Munculnya *multidrug-resistant Salmonella typhi* (MDRST) dan *extensively drug-resistant* (XDR) *Salmonella typhi* menjadi ancaman baru dalam keberhasilan terapi demam tifoid. Efektivitas terapi pada demam tifoid memerlukan kajian tentang profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik yang diamati dari *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan mutasi genetika, sehingga dapat dilakukan pemilihan antibiotik yang tepat pada demam tifoid dengan MDR dan XDR *Salmonella typhi*. Kajian literatur ini mengumpulkan dan menelaah informasi yang diperoleh dari hasil-hasil penelitian dari berbagai artikel internasional tentang resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik pada demam tifoid. Pencarian artikel menggunakan *database PubMed, PlosOne, dan ScienceDirect* sejak tahun 2011 hingga September 2021. Artikel yang diperoleh dari 192 artikel, terdapat delapan (8) artikel yang relevan, yang mana diketahui bahwa isolat *Salmonella typhi* resisten terhadap Ampisilin, Amoksisilin, kombinasi Amoksisilin-Asam Klavulanat, Kloramfenikol, Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Asam Nalidiksat, Trimetoprim, dan kombinasi Trimetoprim-Sulfametoksazol yang diamati pada MIC₉₀. Nilai MIC akan berdampak pada penentuan dosis yang efektif untuk mencapai konsentrasi terapeutik sehingga dapat mempengaruhi indeks farmakokinetik dan farmakodinamik. Gen yang bertanggung jawab terhadap MDRST dan XDR *Salmonella typhi* yaitu: *bla*_{TEM-1}, *catA*, *dhfr1b*, *sul1*, *sul2*, *class 1 integron*, *gyrA* dan *gyrB*, serta *parC*. Azitromisin dan Seftriakson menjadi pilihan terapi utama untuk terapi empiris pada demam tifoid. Adanya nilai MIC dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik dapat digunakan untuk menginterpretasikan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik, yang dapat digunakan sebagai salah satu rujukan dalam menyusun kebijakan penggunaan antibiotik.

Kata kunci: demam tifoid; farmakokinetik; farmakodinamik; gen; MIC; *Salmonella typhi*

Abstract. *Salmonella typhi* Resistance Pattern and Antibiotic Treatment for Typhoid Fever: A Narrative Review. Typhoid fever is an infectious disease caused by Gram-negative bacteria, *Salmonella typhi*. The emergence of MDRST and XDR *Salmonella typhi* have been reported and is a threat to the global control of enteric fever. Knowledge on antibiotic resistance profile of *Salmonella typhi* based on MIC is important for predicting the best treatment choices for enteric fever. This article was a narrative review of antibiotic resistance profile of *Salmonella typhi* and the selection of antibiotics that susceptible to treat typhoid fever. Literature searches were done on several databases such as PubMed, PlosOne, and ScienceDirect within a time limit from 2011 to September 2021. Eight journals were relevant for the review from 192 identified in the search, which stated that *Salmonella typhi* have become resistant to Ampicillin, Amoxicillin, combination of Amoxicillin and Clavulanic Acid,

Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Nalidixic Acid, Trimethoprim, and combination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim that antibiotic resistance was identified use MIC₉₀. MIC has a significant impact on the choice of a therapeutic strategy and will have a positive effect on the pharmacokinetic/pharmacodynamic index. MDRST and XDR *Salmonella typhi* frequently associated with mutations in the genes, such as: *bla*_{TEM-1}, *catA*, *dhfr1b*, *sul1*, *sul2*, *class 1 integron*, *gyrA* and *gyrB*, and *parC*. Azithromycin and Ceftriaxone are the main therapeutic options for empiric therapy of typhoid fever. MIC values and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters can be used to interpret the antibiotic sensitivity profile, which can be used as a reference in formulation of antibiotic use policies.

Keywords: enteric fever; pharmacokinetic; pharmacodynamic; genes; MIC; *Salmonella typhi*

1. Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yaitu *Salmonella typhi*, yang secara signifikan dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas di negara-negara berkembang (Thompson *et al.*, 2017; Yasin *et al.*, 2018). Demam tifoid biasanya terjadi akibat konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi oleh feses yang mengandung bakteri tersebut, dengan gejala utama infeksi adalah demam tinggi disertai mual, sakit perut, dan buang air besar yang tidak normal (Crump *et al.*, 2015; Gibani *et al.*, 2018).

World Health Organization (WHO) memperkirakan terdapat sekitar 17 juta kematian terjadi tiap tahun akibat demam tifoid. Asia menempati urutan tertinggi pada kasus tifoid, dan terdapat 13 juta kasus terjadi tiap tahunnya. Data survei yang diseminarkan pada tahun 2015, memperkirakan terjadi 81,7 kasus per 100.000 orang yang menderita demam tifoid sepanjang tahun (Wain *et al.*, 2015). Kasus tifoid diderita oleh anak-anak sebesar 91% berusia 3-19 tahun dengan angka kematian 20.000 pertahunnya (Gibani *et al.*, 2018; Jamilah *et al.*, 2020; Rahmasari & Lestari, 2018; Yasin *et al.*, 2018).

Penatalaksanaan demam tifoid yang utama adalah pemberian antibiotik yang dapat mengurangi angka kematian. Penatalaksanaan demam tifoid di Indonesia mengacu pada Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid, yang mana pilihan antibiotik untuk demam tifoid adalah Kloramfenikol, Seftriakson, Ampisilin, Amoksisilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Siprofloksasin, Ofloksasin, Pefloksasin, Fleroksasin, Sefiksim, atau Tiamfenikol (Kemenkes R.I., 2006). Pemilihan antibiotik tersebut bergantung pada sensitivitas isolat *Salmonella typhi* pada daerah setempat (Adil & Kundarto, 2019). Penatalaksanaan demam tifoid yang berhasil dengan menggunakan antibiotik menjadi semakin sulit tercapai akibat adanya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Strain *Salmonella typhi* yang resisten terhadap beberapa antibiotik menjadi ancaman baru dalam keberhasilan terapi demam tifoid. Resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik dapat berdampak pada perburukan kondisi klinis pasien yang berkepanjangan, terjadinya pembesaran limfa dan hati, serta peningkatan angka mortalitas. (Andrews *et al.*,

2018; Dewi & Farida, 2018; Eng *et al.*, 2015; Hassing *et al.*, 2013; Kaushik *et al.*, 2014; Klemm *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2015)

Jenis resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik yang dapat menyebabkan kondisi emergensi, yakni multidrug-resistant *Salmonella typhi* (MDRST) dan extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi*. Multidrug-resistant *Salmonella typhi* (MDRST) merupakan suatu kondisi resistensi *Salmonella typhi* terhadap tiga antibiotik lini pertama yang digunakan untuk penatalaksanaan demam tifoid, yaitu Ampisilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, dan Kloramfenikol. Extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi* merupakan suatu kondisi resistensi *Salmonella typhi* terhadap Ampisilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Kloramfenikol, antibiotik golongan fluorokuinolon, serta antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga (Akram *et al.*, 2020; WHO, 2019).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia pada tahun 2020, yang memeriksa 27 isolat *Salmonella typhi* untuk mengetahui MDR secara fenotipik diperoleh data bahwa 3,7% dari isolat tersebut mengarah pada MDR (Jamilah *et al.*, 2020). Kasus demam tifoid dengan XDR *Salmonella typhi* pertama kali dilaporkan di Pakistan pada tahun 2016, yang mana terjadi 5274 kasus demam tifoid dengan XDR *Salmonella typhi* sejak tahun 2016-2018 dari total 8.188 kasus demam tifoid yang dilaporkan (Akram *et al.*, 2020). Adanya kondisi MDRST dan XDR *Salmonella typhi* menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas semakin meningkat pada kasus demam tifoid akibat adanya kekambuhan maupun kegagalan terapi (Akram *et al.*, 2020). Kegagalan terapi antibiotik pada kasus demam tifoid akan menyebabkan komplikasi berupa perforasi pada saluran pencernaan yang dapat menyebabkan mortalitas (Saragih & Purba, 2018).

Multidrug-resistant *Salmonella typhi* (MDRST) dan extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi* terjadi akibat adanya mutasi genetika yang menyebabkan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Dutta *et al.*, 2014). Hingga saat ini, tidak tersedia cukup data dan informasi yang komprehensif terkait profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik dengan mengamati konsentrasi daya hambat minimum/minimum inhibitory concentration (MIC) dan mutasi genetika yang berpengaruh terhadap resistensi. Efektivitas terapi pada demam tifoid dapat dicapai dengan melakukan kajian tentang profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik sehingga dapat dilakukan pemilihan antibiotik yang tepat pada demam tifoid dengan MDR dan XDR *Salmonella typhi*. Kajian ini akan dilakukan dengan menggunakan metode kajian literatur untuk memperoleh keterbaruan informasi terkait profil resistensi *Salmonella typhi*, yang akan memberikan gambaran tentang pemilihan antibiotik yang sensitif

sehingga dapat digunakan sebagai salah satu acuan dalam menyusun pedoman terapi pada demam tifoid dengan MDR dan XDR *Salmonella typhi*.

2. Metode

Kajian literatur ini mengumpulkan dan menelaah informasi yang diperoleh dari hasil-hasil penelitian dari berbagai artikel internasional tentang resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik pada demam tifoid. Pencarian artikel untuk kajian literatur ini menggunakan database PubMed, PlosOne, dan ScienceDirect dengan batasan tahun publikasi, yakni sejak tahun 2011 hingga September 2021.

Pencarian artikel pada database Pubmed menggunakan Medical Subject Headings (MeSH) search term yang kemudian disusun menggunakan Boolean Logic. Pencarian pada database PubMed menggunakan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) dan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]). Pada PlosOne menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic), dan pada ScienceDirect menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic).

Artikel yang terpilih merupakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi, yakni artikel yang sesuai dengan kata kunci yang telah disusun, memberikan informasi tentang MIC *Salmonella typhi* terhadap antibiotik, serta informasi tentang genetika *Salmonella typhi* yang berpengaruh terhadap resistensi. Artikel dalam bentuk review, survei, dan laporan kasus, tidak berbahasa Inggris, serta tidak memiliki Digital Object Identifier (DOI) tidak disertakan dalam kajian ini.

3. Hasil dan Pembahasan

Proses pencarian artikel dilakukan pada database PubMed, PlosOne, dan ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci yang dihubungkan dengan Boolean Logic menghasilkan 192 artikel. Sebanyak 26 artikel dari 192 artikel yang memiliki open access. Pencarian pada PubMed dengan menggunakan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) memperoleh enam (6) artikel, sedangkan dengan menggunakan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) memperoleh 14 artikel. Pada PlosOne menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic) mendapatkan 66 artikel, dan pada ScienceDirect menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic) mendapatkan 106 artikel. Artikel yang diperoleh dari hasil pencarian, selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan Bahasa, judul, abstrak, DOI, dan pengecekan duplikasi. Setelah dilakukan pemilihan dan sintesis, terdapat delapan (8) artikel yang relevan.

3.1. Profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik

Hasil sintesis data pada Tabel 1, *Salmonella typhi* resisten terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon yang teramati pada MIC₅₀. MIC₅₀ merupakan konsentrasi daya hambat minimum yang dimiliki oleh antibiotik untuk menghambat pertumbuhan isolat bakteri sebesar 50% dari populasi isolat bakteri. Data MIC₉₀ pada *Salmonella typhi* menunjukkan adanya isolat *Salmonella typhi* yang resisten terhadap Ampisilin, Amoksisilin, kombinasi Amoksisilin-Asam Klavulanat, Kloramfenikol, Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Asam Nalidiksat, Trimetoprim, dan Kombinasi Trimetoprim-Sulfametoksazol, sedangkan antibiotik golongan Sefalosporin dan Azitromisin masih sensitif untuk mengeradikasi *Salmonella typhi*. MIC₉₀ merupakan konsentrasi daya hambat minimum yang dimiliki oleh antibiotik untuk menghambat pertumbuhan isolat bakteri sebesar 90% dari populasi isolat bakteri. Sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dapat dilakukan dengan membandingkan nilai MIC antibiotik dengan nilai ambang batas MIC yang ditetapkan oleh *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Nilai MIC merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menentukan kemampuan antibiotik sebagai agen bakterisidal. Semakin tinggi nilai MIC hingga melampaui nilai ambang batas MIC, maka semakin besar kemungkinan terjadinya kegagalan terapi (Committee *et al.*, 2015; Crump *et al.*, 2015).

Antibiotik yang memiliki nilai MIC di bawah nilai ambang batas MIC yang telah ditetapkan EUCAST termasuk dalam kategori antibiotik yang dapat direkomendasikan untuk mengeradikasi bakteri. Namun, pada beberapa kasus tertentu seperti infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, kegagalan terapi antibiotik untuk mengeradikasi *Salmonella typhi* dapat disebabkan oleh adanya faktor-faktor farmakokinetik dan farmakodinamik yang mempengaruhi antibiotik dalam tubuh, antara lain volume distribusi, dan kadar albumin. Selain itu, faktor lain yang mempengaruhi kegagalan terapi antibiotik antara lain aktivitas sistem kekebalan tubuh, komponen terapeutik lainnya (nutrisi, transfusi darah, atau obat lain yang mempengaruhi kadar antibiotik di dalam darah), serta mutase genetika dari bakteri. Selain itu, nilai MIC akan berdampak pada penentuan dosis yang efektif untuk mencapai konsentrasi yang terapeutik sehingga dapat mempengaruhi indeks farmakokinetik dan farmakodinamik (Kowalska-krochmal & Dudek-wicher, 2021).

Tabel 1. Data MIC antibiotik terhadap *Salmonella typhi*. Keterangan: ¹⁾Berdasarkan EUCAST, antibiotik tersebut tidak memiliki nilai ambang batas untuk MIC; ²⁾Antibiotik tersebut tidak terdapat dalam EUCAST; ³⁾Berdasarkan EUCAST, Azitromisin dapat digunakan dalam pengobatan infeksi *Salmonella typhi*; NA: Berdasarkan EUCAST, dapat MIC tidak dapat diterapkan; *Resistensi; **Sensitif.

Jenis Antibiotik	Nilai Ambang Batas MIC	MIC Antibiotik		Referensi
		MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	
Golongan Penisilin Spektrum Luas				
Ampisilin	R>8	0,5	≥256	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,75	0,85	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
Amoksisilin	R>8	0,75	≥256	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,5	1	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Amoksisilin-Asam Klavulanat	R>8	0,5	32	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Golongan Tiamfenikol				
Kloramfenikol	R>8	2	≥256	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		4	12	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		4	6	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		4	8	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Golongan Tetrasiklin				
Tetrasiklin ¹⁾	-	1,5	3	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		1	2	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Golongan Fluorokuinolon				
Siprofloksasin	R>0,06	0,38*	≥32	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		12*		
		16*		
		0,008*		
		0,008*		
		0,015*		
		0,032*		
		0,008*		
		0,008*		(García-Fernández <i>et al.</i> , 2015)
		0,015*		
		0,032*		
		0,125*		
		0,19*		
		0,25*		
		0,38*		
		0,38*	>32	(Arjyal <i>et al.</i> , 2016)
		0,38*	>32	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,19*	0,38	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		0,25*	0,38	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
			0,016	(Lee <i>et al.</i> , 2013)
	0,016			
	0,016			
	0,016			
	>32			
	>32			
Ofloksasin	R>0,5	0,75*	24	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,5	>32	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,25*	0,38	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		0,38*	0,50	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)

Tabel 1. Data MIC antibiotik terhadap *Salmonella typhi*. Keterangan: ¹⁾Berdasarkan EUCAST, antibiotik tersebut tidak memiliki nilai ambang batas untuk MIC; ²⁾Antibiotik tersebut tidak terdapat dalam EUCAST; ³⁾Berdasarkan EUCAST, Azitromisin dapat digunakan dalam pengobatan infeksi *Salmonella typhi*; NA: Berdasarkan EUCAST, dapat MIC tidak dapat diterapkan; *Resistensi; **Sensitif. (Tabel lanjutan)

Jenis Antibiotik	Nilai Ambang Batas MIC	MIC Antibiotik		Referensi
		MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	
Levofloksasin	R>1	0,25*	4	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Gatifloksasin ²⁾		0,19		(Holt <i>et al.</i> , 2011a)
		0,13	2	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,125	2	(Arjyal <i>et al.</i> , 2016)
		0,09	0,12	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		0,12	0,19	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Asam Nalidiksate		≥256	≥256	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		28		(Holt <i>et al.</i> , 2011a)
	NA	>256	>256	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		>256	>256	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		>256	>256	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Golongan Sefalosporin				
Seftriakson		0,064	0,125**	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,09	0,19**	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
	R>2	0,094	0,190**	(Arjyal <i>et al.</i> , 2016)
		0,12	0,19**	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Seftazidim	R>4	0,19	0,38**	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Sefotaksim	R>2	0,064	0,094**	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Golongan Makrolida				
Azitromisin ³⁾		8	12	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		3	4	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		6	12	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Golongan Trimetoprim dan Kombinasi Sulfametoksazol				
Trimetoprim	R>4	0,05	32	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
Trimetoprim-Sulfametoksazol		0,023	≥32	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
	R>4	0,03	0,06	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)

Hubungan antara MIC dan farmakoniketik ditentukan oleh indeks farmakokinetik/farmakodinamik. Efektivitas klinis dari antibiotik bergantung pada nilai MIC, waktu (T), konsentrasi maksimum (C_{max}), dan *Area under the Curve* (AUC). Efektivitas klinis pada antibiotik yang bersifat *time dependent* (Ampisilin, Amoksisilin, Amoksisilin-Klavulanat, Seftriakson, Seftazidim, dan Sefotaksim), diamati dengan membandingkan nilai T dan MIC. Jika parameter T lebih besar dari MIC hingga mencapai 100%, maka antibiotik tersebut memiliki efektivitas klinis yang baik. Antibiotik yang bersifat *concentration dependent* (Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Gatifloksasin, Asam Nalidiksate, Azitromisin, Trimetoprim, dan Trimethoprim-Sulfametoksazol), efektivitas klinis diamati dengan membandingkan nilai C_{max} dan MIC, yang mana antibiotik dengan C_{max}/MIC ≥ 8 memiliki efektivitas klinis yang baik. Antibiotik yang bersifat *time* dan *concentration dependent* (Kloramfenikol dan Tetrasiklin), efektivitas klinis diamati dengan membandingkan nilai AUC

dan MIC, yang mana efektivitas klinis dari antibiotik diamati pada konsentrasi total obat yang dicapai selama 24 jam (Kowalska-krochmal & Dudek-wicher, 2021; Simner & Miller, 2020). Adanya nilai MIC dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik dapat digunakan untuk menginterpretasikan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik, dapat digunakan sebagai salah satu rujukan untuk menyusun kebijakan penggunaan antibiotik.

3.2. Faktor genetika yang mempengaruhi resistensi *Salmonella typhi*

Terapi farmakologi dalam penanganan demam tifoid adalah penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik sebagai inisiasi dini pada demam tifoid terbukti dapat mengurangi komplikasi dan angka mortalitas. Pemberian antibiotik yang tidak rasional akan menyebabkan terjadinya resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik bahkan hingga terjadi *multidrug resistant*. Sejak tahun 1948, Kloramfenikol digunakan sebagai terapi lini pertama pada demam tifoid. Kloramfenikol mampu menghambat enzim peptidiltransferase, yakni enzim yang berperan dalam proses sintesis protein bakteri untuk membentuk ikatan-ikatan peptida. Hambatan pada enzim tersebut akan menghambat sintesis protein pada mitokondria bakteri sehingga mengakibatkan terjadinya supresi respirasi pada mitokondria dan terjadi proliferasi sel. Penggunaan Kloramfenikol yang terus meningkat dan tidak rasional menyebabkan terjadinya resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol yang mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi (Andrews *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2015).

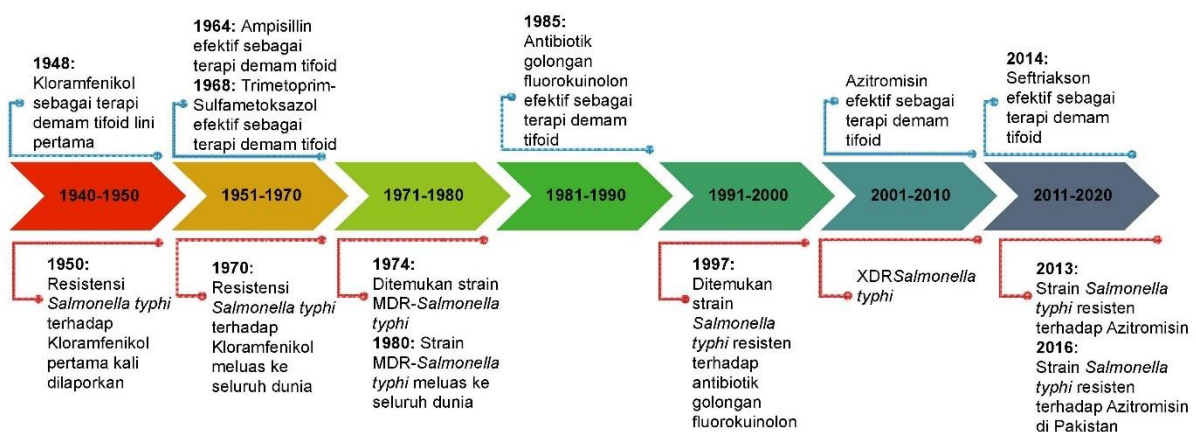
Kejadian resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol telah dilaporkan pada tahun 1950, namun resistensi yang terjadi masih sangat jarang ditemukan sehingga Kloramfenikol masih menjadi terapi utama hingga dua dekade berikutnya. Pada tahun 1970, resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol telah dilaporkan diseluruh dunia sehingga Ampisilin dan Trimetoprim-Sulfametoksazol digunakan sebagai terapi alternatif (Andrews *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2015).

Resistensi *Salmonella typhi* pada akhir tahun 1980 terhadap Kloramfenikol, Ampisilin dan Trimetoprim-Sulfametoksazol terus meningkat dan terjadi kondisi resistensi yang dikenal dengan istilah multidrug resistant (MDR). Multidrug resistant *Salmonella typhi* (MDRST) terjadi akibat pertukaran plasmid di antara bakteri *Salmonella typhi* yang membawa gen resistensi. Gen yang bertanggung jawab terhadap MDRST yaitu: blaTEM-1, catA, dhfr1b, sul1, sul2, dan class 1 integron. Gen blaTEM-1 dan catA bertanggung jawab pada resistensi *Salmonella typhi* terhadap Ampisilin dan Kloramfenikol. Gen dhfr1b, sul1, sul2, dan class 1 integron mengkode terjadinya resistensi *Salmonella typhi* terhadap Trimetoprim dan Sulfonamid (Dutta *et al.*, 2014; Dyson *et al.*, 2019). *Salmonella typhi* dapat menampung beberapa elemen yang berhubungan dengan kejadian MDR baik melalui transmisi plasmid yang

membawa gen yang berperan pada resistensi terhadap antibiotik (cassette of antimicrobial resistance genes) atau dengan terintegrasi ke dalam kromosom (Dutta *et al.*, 2014; Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021). MDR ini semakin meluas ke seluruh dunia yang menyebabkan angka kematian akibat demam tifoid kembali meningkat (Crump *et al.*, 2015; Holt, Phan, *et al.*, 2011).

Antibiotik golongan fluorokuinolon, yakni Siprofloksasin, Ofloksasin, Gatifloksasin, Flerosasin, Asam Nalidiksat, dan Peflosasin pada tahun 1985 menunjukkan efektivitas untuk mengatasi demam tifoid. Pada antibiotik golongan fluorokuinolon, terjadi penghambatan aktivitas pada Deoxyribonucleic Acid (DNA) topoisomerase tipe II dan DNA gyrase. Terjadinya penghambatan ini akan menyebabkan kerusakan DNA yang berakibat pada kerusakan dinding sel bakteri (Mavani *et al.*, 2020).

Antibiotik golongan fluorokuinolon ini digunakan selama kurang lebih dua dekade dan akhirnya terjadi resistensi sehingga menjadi kurang efektif. Resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon berhubungan dengan mutasi gen yang mengkode DNA gyrase, yakni *gyrA* dan *gyrB*, serta mutasi gen yang mengkode DNA topoisomerase, yakni *parC* dan *parE*. Mutasi tersebut menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon (Arjyal *et al.*, 2016; García-Fernández *et al.*, 2015). Keadaan di mana resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol, Ampisilin dan Trimetoprim-Sulfametoksazol, dan antibiotik golongan fluorokuinolon menyebabkan keadaan yang disebut dengan extremely drug resistant (XDR). Semua isolat XDR berasal dari clade H58 yang diperkirakan berasal dari transfer plasmid *Escherichia coli* (Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021). Oleh karena itu, sekitar tahun 2000, Azitromisin dan Seftriakson menjadi alternatif selanjutnya untuk mengatasi demam tifoid (Crump *et al.*, 2015; Klemm *et al.*, 2021).



Gambar 1. Sejarah penggunaan antibiotik pada demam tifoid dari tahun 1940 hingga 2020.

Tabel 2. Pemilihan antibiotik pada demam tifoid. Keterangan : MDR = *multidrug resistant Salmonella typhi*; XDR = *extremely drug resistant* (XDR).

Keadaan Resistensi	Terapi Lini Pertama			Alternatif Terapi		
	Antibiotik	Total Dosis Perhari (mg/kg)	Durasi (hari)	Antibiotik	Total Dosis Perhari (mg/kg)	Durasi (hari)
Demam tifoid tanpa komplikasi						
Tidak memiliki hasil pemeriksaan sensitivitas atau pemilihan terapi empiris	Azitromizin	20	7	-		
Hasil pemeriksaan sensitivitas menunjukkan semua antibiotik masih sensitif	Siprofloksasin/ Ofloksasin/ Levofloksasin	20	7	Kloramfenikol	50-75	14
				Amoksisilin	75-100	14
				Trimetoprim-Sulfametoksazol	8-40	14
				Sefiksim	20	7-14
MDR	Siprofloksasin/ Ofloksasin/ Levofloksasin	20	7	Sefiksim	20	7-14
				Azitromizin	20	7
Resisten terhadap golongan fluorokuinolon	Azitromizin	20	7	-		
XDR	Azitromizin	20	7	-		
Demam tifoid parah yang memerlukan antibiotik parenteral						
Tidak memiliki hasil pemeriksaan sensitivitas dan atau pemilihan terapi empiris	Seftriakson	50-75	10-14			
Hasil pemeriksaan sensitivitas menunjukkan semua antibiotik masih sensitif	Siprofloksasin/ Ofloksasin/ Levofloksasin	20	10-14	Seftriakson	50-75	10-14
				MDR	Siprofloksasin/Ofloksasin/Levofloksasin	20
Resisten terhadap kuinolon	Seftriakson	50-75	10-14	Azitromizin	20	10-14
XDR	Meropenem	60	10-14	Azitromizin	20	10-14

Seiring berkembangnya wabah demam tifoid akibat isolate XDR, Azitromizin menjadi antibiotik oral pilihan terakhir. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Banglades, dari 1082 isolat *Salmonella* ditemukan 13 isolat yang resisten terhadap Azitromisin. Pada isolat tersebut ditemukan mutasi pada protein spesifik yang disebut AcrB yang berperan terhadap terjadinya

resistensi terhadap Azitromizin (Hooda *et al.*, 2019). Mekanisme aksi dari Azitromzin dalam mengeradikasi bakteri dilakukan dengan berikatan pada rRNA 23S dari subunit ribosom bakteri 50S. rRNA 23S memblokir sintesis protein dengan menghambat proses transpeptidasi/translokasi sintesis protein dan menghambat perakitan subunit ribosom bakteri 50S (Jin *et al.*, 2019; Qureshi *et al.*, 2020).

Demam tifoid yang parah, antibiotik Seftriakson digunakan sebagai terapi empiris dan pada kasus *Salmonella typhi* yang resisten terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon. Pada kasus demam tifoid yang parah, yang mana telah terjadi kondisi XDR, maka pemberian antibiotik Meropenem menjadi terapi lini pertama. Seftriakson dan Meropenem merupakan agen bakterisidal yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Seftriakson dan meropenem bekerja melalui penicillin-binding proteins (PBP) untuk menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga menyebabkan lisis dan kematian sel bakteri (Basnyat *et al.*, 2021; Castanheira *et al.*, 2020; Conlon *et al.*, 2020; Qureshi *et al.*, 2020).

3.3. Pemilihan antibiotik pada demam tifoid

Sejarah panjang tentang penggunaan antibiotik untuk demam tifoid yang secara ringkas dapat dilihat pada Gambar 1, pemilihan antibiotik untuk demam tifoid menjadi sukar akibat resistensi *Salmonella typhi* terhadap beberapa antibiotik. Hasil kultur kepekaan bakteri sangat penting untuk menentukan pilihan antibiotik, namun pada daerah-daerah yang tidak memiliki pengujian mikrobiologi yang terstandar, kultur bakteri tidak dapat dilakukan. Selain itu, pemilihan antibiotik pada demam tifoid dilakukan dengan mempertimbangkan beberapa keadaan resistensi yang merujuk pada Tabel 2 dan mengetahui sensitivitas isolat *Salmonella typhi* pada daerah setempat. Adanya pedoman penatalaksanaan demam tifoid yang dibuat berdasarkan pola sensitivitas bakteri menjadi sesuatu yang dapat membantu untuk menentukan pilihan antibiotik (Basnyat *et al.*, 2021; Effa *et al.*, 2011; Gibani *et al.*, 2018; WHO, 2019; World Health Organization, 2014).

4. Kesimpulan

Pemilihan antibiotik untuk demam tifoid menjadi sukar akibat resistensi *Salmonella typhi* terhadap beberapa antibiotik keadaan pemilihan antibiotik pada demam tifoid. Pemilihan antibiotik pada demam tifoid harus berdasarkan pada tingkat keparahan dan hasil pemeriksaan sensitivitas bakteri. Hingga saat ini Azitromisin dan Seftriakson menjadi pilihan terapi utama untuk terapi empiris pada demam tifoid. Dalam menyusun kebijakan tentang penggunaan antibiotik, adanya nilai MIC, pola kepekaan di setiap lokasi, dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik dapat digunakan sebagai salah satu rujukan.

Kajian literatur ini merupakan kajian ilmiah yang bersifat naratif tentang profil resistensi dan pemilihan antibiotik yang sensitif pada demam tifoid. Jenis review yang digunakan adalah tipe naratif yang mampu memberikan gambaran ringkasan yang luas dan komprehensif. Namun, kajian literatur dengan tipe ini tidak memiliki metode yang sistematis dan pelaporan yang eksplisit, sehingga untuk selanjutnya diperlukan pengkajian yang sistematis dengan menyajikan semua informasi terkait nilai MIC dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2021 dengan nomor kontrak 123.6/E.4/FF-UNMAS/IX/2021.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Adil, S. A., dan Kundarto, W. (2019). Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Geriatri Wanita Infeksi Saluran Kemih di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2017. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(01), 1–15.
- Akram, J., Khan, A. S., Khan, H. A., Gilani, S. A., Akram, S. J., Ahmad, F. J., dan Mehboob, R. (2020). Extensively Drug-Resistant (XDR) Typhoid: Evolution, Prevention, and Its Management. *BioMed Research International*, 2020.
- Andrews, J. R., Qamar, F. N., Charles, R. C., dan Ryan, E. T. (2018). Extensively Drug-Resistant Typhoid - Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time? *The New England Journal of Medicine*, 379(16), 1493–1495. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>
- Arjyal, A., Basnyat, B., Koirala, S., Karkey, A., Dongol, S., Agrawaal, K. K., Shakya, N., Shrestha, K., Sharma, M., Lama, S., Shrestha, K., Khatri, N. S., Shrestha, U., Campbell, J. I., Baker, S., Farrar, J., Wolbers, M., dan Dolecek, C. (2011). Gatifloxacin versus chloramphenicol for uncomplicated enteric fever: An open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(6), 445–454.
- Arjyal, A., Basnyat, B., Nhan, H. T., Koirala, S., Giri, A., Joshi, N., Shakya, M., Pathak, K. R., Mahat, S. P., Prajapati, S. P., Adhikari, N., Thapa, R., Merson, L., Gajurel, D., Lamsal, K., Lamsal, D., Yadav, B. K., Shah, G., Shrestha, dan Dolecek, C. (2016). Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: An open-label, two-centre, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(5), 535–545. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00530-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00530-7)
- Basnyat, B., Qamar, F. N., Rupali, P., Ahmed, T., dan Parry, C. M. (2021). Enteric fever. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n437>
- Castanheira, S., López-Escarpa, D., Pucciarelli, M. G., Cestero, J. J., Baquero, F., dan García-del Portillo, F. (2020). An alternative penicillin-binding protein involved in Salmonella relapses following ceftriaxone therapy. *EBioMedicine*, 55, 102771. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102771>
- Committee, T. E., Testing, A. S., Changes, N., dan Pseudomonas, E. (2015). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Http://Www.Eucast.Org/Fileadmin/Src/Media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/

- V_5.0_Breakpoint_Table_01.Pdf, 0–77.
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf
- Conlon, C. P., Parry, C. M., dan Basnyat, B. (2020). Typhoid and paratyphoid fevers. In *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0113>
- Crump, J. A., Maria, S.-K., A., G. M., dan M., P. C. (2015). Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 901–937. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-15>
- Dewi, M. A. C., dan Farida, Y. (2018). Tingkat Pengetahuan Pasien Rawat Jalan Tentang Penggunaan Antibiotika di Puskesmas Wilayah Karanganyar. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(1), 27–35.
- Dutta, S., Das, S., Mitra, U., Jain, P., Roy, I., Ganguly, S. S., Ray, U., Dutta, P., dan Paul, D. K. (2014). Antimicrobial resistance, virulence profiles and molecular subtypes of Salmonella enterica serovars typhi and paratyphi A blood isolates from Kolkata, India during 2009–2013. *PLoS ONE*, 9(8), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101347>
- Dyson, Z. A., Klemm, E. J., Palmer, S., dan Dougan, G. (2019). Antibiotic Resistance and Typhoid. *Clinical Infectious Diseases*, 68(Supplement_2), S165–S170. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1111>
- Effa, E. E., Lassi, Z. S., Critchley, J. A., Garner, P., Sinclair, D., Olliaro, P. L., dan Bhutta, Z. A. (2011). Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(10), CD004530. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004530.pub4>
- Eng, S.-K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N.-S., Ser, H.-L., Chan, K.-G., dan Lee, L.-H. (2015). Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284–293.
- García-Fernández, A., Gallina, S., Owczarek, S., Dionisi, A. M., Benedetti, I., Decastelli, L., dan Luzzi, I. (2015). Emergence of ciprofloxacin-resistant Salmonella enterica serovar Typhi in Italy. *PLoS ONE*, 10(6), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132065>
- Gibani, M. M., Britto, C., dan Pollard, A. J. (2018). Typhoid and paratyphoid fever: A call to action. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31(5), 440–448.
- Hassing, R.-J., Goessens, W. H. F., Mevius, D. J., van Pelt, W., Mouton, J. W., Verbon, A., dan Van Genderen, P. J. (2013). Decreased ciprofloxacin susceptibility in Salmonella Typhi and Paratyphi infections in ill-returned travellers: the impact on clinical outcome and future treatment options. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(10), 1295–1301.
- Holt, K. E., Dolecek, C., Chau, T. T., Duy, P. T., Ia, T. T. P., van Minh Hoang, N., Nga, T. V. T., Campbell, J. I., Manh, B. H., van Vinh Chau, N., Hien, T. T., Farrar, J., Dougan, G., dan Baker, S. (2011a). Temporal fluctuation of multidrug resistant Salmonella typhi haplotypes in the mekong river delta region of Vietnam. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000929>
- Holt, K. E., Phan, M. D., Baker, S., Duy, P. T., Nga, T. V. T., Nair, S., Turner, A. K., Walsh, C., Fanning, S., Farrell-Ward, S., Dutta, S., Kariuki, S., Weill, F.-X., Parkhill, J., Dougan, G., dan Wain, J. (2011b). Emergence of a Globally Dominant IncHII Plasmid Type Associated with Multiple Drug Resistant Typhoid. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(7), e1245. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001245>
- Hooda, Y., Sajib, M. S. I., Rahman, H., Luby, S. P., Bondy-Denomy, J., Santosham, M., Andrews, J. R., Saha, S. K., dan Saha, S. (2019). Molecular mechanism of azithromycin resistance among typhoidal Salmonella strains in Bangladesh identified through passive pediatric surveillance. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(11), e0007868.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007868>
- Jamilah, J., Hatta, M., Natzir, R., Umar, F., Sjahril, R., Agus, R., Junita, A. R., Dwiyantri, R., Primaguna, M. R., dan Sabir, M. (2020). Analysis of existence of multidrug-resistant H58 gene in *Salmonella enterica* serovar Typhi isolated from typhoid fever patients in Makassar, Indonesia. *New Microbes and New Infections*, 38, 100793. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100793>
- Jin, C., Gibani, M. M., Pennington, S. H., Liu, X., Ardrey, A., Aljayyousi, G., Moore, M., Angus, B., Parry, C. M., Biagini, G. A., Feasey, N. A., dan Pollard, A. J. (2019). Treatment responses to Azithromycin and Ciprofloxacin in uncomplicated *Salmonella* Typhi infection: A comparison of Clinical and Microbiological Data from a Controlled Human Infection Model. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), e0007955. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007955>
- Kaushik, D., Mohan, M., Borade, D. M., dan Swami, O. C. (2014). Ampicillin: Rise fall & resurgence. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(5), 10–12.
- Kemenkes R.I. (2006). Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. In *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364* (p. 41).
- Klemm, E. J., Sadia, S., J., P. A., Naz, Q. F., Kim, J., K., S. D., K., W. V., J., D. T., Satheesh, N., Stephen, B., Ghazala, S., Shahida, Q., Tahir, Y. M., Khalid, S. M., Zahra, H., Gordon, D., Rumina, H., P., K. K., Neil, dan Null, L. (2021). Emergence of an Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. *MBio*, 9(1), e00105-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00105-18>
- Koirala, S., Basnyat, B., Arjyal, A., Shilpakar, O., Shrestha, K., Shrestha, R., Shrestha, U. M., Agrawal, K., Koirala, K. D., Thapa, S. D., Karkey, A., Dongol, S., Giri, A., Shakya, M., Pathak, K. R., Campbell, J., Baker, S., Farrar, J., Wolbers, M., dan Dolecek, C. (2013). Gatifloxacin Versus Ofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Enteric Fever in Nepal: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002523>
- Kowalska-krochmal, B., dan Dudek-wicher, R. (2021). *The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics : Methods , Interpretation , Clinical Relevance*.
- Lee, C. J., Su, L. H., Huang, Y. C., dan Chiu, C. H. (2013). First isolation of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 46(6), 469–473. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.01.002>
- Masuet-Aumatell, C., dan Atouguia, J. (2021). Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 40(December 2020), 101946. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101946>
- Mavani, H. A. K., Tew, I. M., Wong, L., Yew, H. Z., Mahyuddin, A., Ghazali, R. A., dan Pow, E. H. N. (2020). Antimicrobial efficacy of fruit peels eco-enzyme against *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145107>
- Qureshi, S., Naveed, A. B., Yousafzai, M. T., Ahmad, K., Ansari, S., Lohana, H., Mukhtar, A., dan Qamar, F. N. (2020). Response of extensively drug resistant *Salmonella* Typhi to treatment with meropenem and azithromycin, in Pakistan. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(10), e0008682. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008682>
- Rahmasari, V., dan Lestari, K. (2018). Review: Manajemen Terapi Demam Tifoid: Kajian Terapi Farmakologis Dan Non Farmakologis. *Farmaka*, 16(1), 184–195.
- Saragih, R. H., dan Purba, G. C. F. (2018). Antimicrobial resistance problems in typhoid fever. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1).
- Simner, P. J., dan Miller, L. (2020). *Understanding pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD)*.
- Thanh, D. P., Karkey, A., Dongol, S., Thi, N. H., Thompson, C. N., Rabaa, M. A., Arjyal, A.,

- Holt, K. E., Wong, V., Thieu, N. T. V., Vinh, P. V., Thanh, T. H., Pradhan, A., Shrestha, S. K., Gajurel, D., Pickard, D., Parry, C. M., Dougan, G., Wolbers, Dolecek, C., Thwaites, G.E., Basnyat, B., dan Baker, S. (2016). A novel ciprofloxacin-resistant subclade of h58. *Salmonella typhi* is associated with fluoroquinolone treatment failure. *ELife*, 5(MARCH2016), 1–13. <https://doi.org/10.7554/eLife.14003>
- Thompson, C. N., Karkey, A., Dongol, S., Arjyal, A., Wolbers, M., Darton, T., Farrar, J. J., Thwaites, G. E., Dolecek, C., Basnyat, B., dan Baker, S. (2017). Treatment response in enteric fever in an era of increasing antimicrobial resistance: An individual patient data analysis of 2092 participants enrolled into 4 randomized, controlled trials in Nepal. *Clinical Infectious Diseases*, 64(11), 1522–1531. <https://doi.org/10.1093/cid/cix185>
- Wain, J., Hendriksen, R. S., Mikoleit, M. L., Keddy, K. H., dan Ochiai, R. L. (2015). Typhoid fever. *The Lancet*, 385(9973), 1136–1145.
- WHO. (2019). *Table of Contents Essential Medicine List Application for Special Indication : Typhoid and Paratyphoid Fever*. 1–18.
- Wong, V. K., Baker, S., Pickard, D. J., Parkhill, J., Page, A. J., Feasey, N. A., Kingsley, R. A., Thomson, N. R., Keane, J. A., Weill, F.-X., Edwards, D. J., Hawkey, J., Harris, S. R., Mather, A. E., Cain, A. K., Hadfield, J., Hart, P. J., Thieu, N. T. V., Klemm, E. J. dan Dougan, G. (2015). Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella Typhi* identifies inter- and intracontinental transmission events. *Nature Genetics*, 47(6), 632–639. <https://doi.org/10.1038/ng.3281>
- World Health Organization. (2014). The selection and use of essential medicines. *World Health Organization Technical Report Series*, 985.
- Yasin, N., Jabeen, A., Nisa, I., Tasleem, U., Khan, H., Momin, F., Shah, F., Rasheed, U., Zeb, U., Safi, A.-U.-R., Hussain, M., Qasim, M., dan Rahman, H. (2018). *A review: Typhoid fever*. 2(3). <http://www.alliedacademies.org/journal-bacteriology-infectious-diseases/>

