

## VAKSINASI SEBAGAI PENCEGAHAN RESISTENSI ANTIMIKROBA TERHADAP BAKTERI *SALMONELLA TYPHI*

Sri Janahtul Hayati<sup>1</sup>, Agung Ikhssani<sup>2</sup>

Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Bandar Lampung, srijanahtulhayati.sjh@gmail.com

### ABSTRAK

*Salmonella typhi* adalah bakteri patogen sebagai penyebab demam tifoid, yaitu infeksi sistemik yang dapat merusak usus dan organ-organ hati dengan gejala berupa demam yang berlangsung lama. Di Indonesia, kasus demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* masih termasuk tinggi, dimana faktor yang berhubungan terjadinya hal tersebut adalah tingkat kebersihan dari individu, sanitasi lingkungan, dan penyebaran melalui individu yang terkena infeksi maupun individu yang karier. Gejala yang dapat ditimbulkan oleh *Salmonella typhi* adalah demam, gangguan saluran pencernaan, gangguan kesadaran, dan pembesaran pada hati dan splen. Infeksi oleh *Salmonella typhi* dapat didiagnosis dengan cara melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pengobatan pada *Salmonella typhi* dapat menggunakan antibiotik seperti kloramfenikol, quinolon, dan golongan antibiotik spektrum luas. Resistensi antimikroba memiliki 4 jalur mekanisme yaitu proses enzimatis, permeabilitas terhadap antimikroba, modifikasi letak reseptor obat, meningkatnya sintesis metabolit antagonis terhadap antimikroba. *Salmonella typhi* dengan cepat mengalami resistensi terhadap antimikroba yang sedang digunakan di masyarakat, akan tetapi juga dapat kehilangan resistensinya setelah obat tersebut tidak digunakan. Vaksinasi merupakan cara pencegahan terjadinya infeksi oleh bakteri *Salmonella typhi* sehingga dapat mencegah terjadinya resistensi antimikroba.

**Kata Kunci** : Demam Tifoid, Resistensi Antimikroba, *Salmonella Typhi*, Vaksinasi

### ABSTRACT

*Salmonella typhi* is a pathogenic bacterium that causes typhoid fever, a systemic infection that can damage the intestines and liver organs with symptoms such as fever that lasts a long time. In Indonesia, cases of typhoid fever caused by *Salmonella typhi* are still high, where the factors associated with this are the hygiene of individuals, environmental sanitation, and spread through infectious individuals and carrier individuals. Symptoms that can be caused by *Salmonella typhi* are fever, digestive tract disorders, impaired consciousness, and enlargement of the liver and spleen. Infection by *Salmonella typhi* can be diagnosed by taking history, physical examination, and laboratory examination. *Salmonella typhi* treatment uses antibiotics such as chloramphenicol, quinolones, and broad-spectrum antibiotic groups. Antimicrobial resistance has 4 pathways, are enzymatic processes, permeability to antimicrobials, modification of drug receptor location, increased synthesis of antimicrobial antagonist metabolites. *Salmonella typhi* are quickly being resistance when it is used in the community, but can also lose its resistance after the drug is not used. Vaccination is a way to prevent infection by *Salmonella typhi* bacteria, so it can prevent the occurrence of antimicrobial resistance

**Keywords** : Antimicrobial Resistance, *Salmonella typhi*, Typhoid Fever, Vaccination

### PENDAHULUAN

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri gram negatif *Salmonella typhi* yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas di daerah endemis. Anak-anak dan dewasa muda lebih sering terkena demam tifoid dimana terjadi pada daerah berpenghasilan yang rendah dimana memiliki sanitasi lingkungan yang buruk (Ashurst et al.,

2018). Diperkirakan bahwa lebih dari 20 juta orang memiliki kultur positif untuk *Salmonella typhi* dan 220.000 kematian terjadi setiap tahunnya dan sebagian besar isolat tersebut resisten terhadap beberapa antimikroba (Kumar et al., 2017). Pada tahun 2010, kasus demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* diperkirakan terdapat 26,9 juta kasus dengan 217.000 kematian dicatat. Insiden tertinggi demam tifoid ini terdapat di Asia Selatan-Tengah dan Timur-Tengah dimana lebih dari 100 kasus per 100.000 orang per tahun, sedangkan di Afrika memiliki insiden sedang dimana 10-100 kasus per 100.000 (Mutai et al., 2018).

Di Indonesia, kasus demam tifoid oleh *Salmonella typhi* penyakit infeksi ini tergolong penyakit endemik yang didapat sepanjang tahun. Tercatat angka insidensi mencapai 358/100.000 penduduk/tahun di daerah pedesaan dan 760-810/100.000 penduduk/tahun di daerah perkotaan atau sekitar 600.000 dan 1,5 juta kasus per tahun dengan angka kematian kasus sebesar 1,6- 3%. Faktor yang berhubungan terjadinya hal tersebut adalah tingkat kebersihan dari individu, sanitasi lingkungan dan penyebaran melalui individu yang terkena infeksi *Salmonella typhi* maupun individu yang karier. Tingkat keparahan penyakit yang ditimbulkan oleh *Salmonella typhi* berhubungan dengan perbedaan wilayah dikarenakan *Salmonella typhi* dapat menyebabkan penyakit yang parah di suatu wilayah tetapi hanya menyebabkan penyakit yang ringan di wilayah yang berbeda (Sandika and Suwandi, 2017).

Pemakaian antimikroba yang tidak prosedural dan tidak terkontrol akan menyebabkan timbulnya masalah baru yaitu resistensi antimikroba. Meningkatnya morbiditas dan mortalitas seringkali dihubungkan dengan resistensi antimikroba terhadap *Salmonella typhi*, sehingga diperlukan adanya test resistensi antimikroba terhadap bakteri *Salmonella typhi* (Dyson et al., 2019). Studi literatur ini tentang Vaksinasi Sebagai Pencegahan Resistensi Antimikroba Terhadap Bakteri *Salmonella typhi*

## METODE

Metode yang digunakan adalah menggunakan studi literatur yang diambil dari berbagai jurnal internasional maupun nasional. Penelitian ini merupakan studi *literature review*, di mana peneliti mencari, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid, yang mendukung dan menjadi bukti vaksinasi sebagai pencegahan resistensi antimikroba terhadap bakteri salmonella typhi. Sumber ilmiah yang digunakan berupa *textbook* dan jurnal ilmiah yang berjumlah 25 buah.

## HASIL

*Salmonella typhi* adalah bakteri patogen sebagai penyebab demam tifoid, yaitu infeksi sistemik yang dapat merusak usus dan organ-organ hati dengan gejala berupa demam yang berlangsung lama. Di negara berkembang seperti Asia tenggara maupun Afrika, penyakit ini merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar dimana insidensi penyakit ini masih sangat tinggi (Gunn et al., 2014). *Salmonella typhi* merupakan bakteri gram negatif yang berukuran antara 1,5 x 2-5 pm. *Salmonella typhi* tidak memiliki spora namun memiliki flagel peritrik sebagai alat gerak dan memiliki antigen somatik (O), antigen flagel (H) dan antigen kapsul (Vi) (Neupane et al., 2021).

Bakteri ini dapat membunuh bakteri enterik lain karena dapat bertahan terhadap selenit dan natrium deoksikolat, menghasilkan endotoksin, protein invasin dan MRHA (Mannosa Resistant Haemagglutinin). *Salmonella typhi* dapat hidup didalam makrofag dan pada akhir perjalanan penyakit akan menyebabkan gejala-gejala gastrointestinal (Morales et al., 2021).

Penyebab yang sering terjadi yaitu faktor kebersihan. Seperti halnya ketika makan di luar apalagi di tempat-tempat umum biasanya terdapat lalat yang beterbangan dimana-mana

bahkan hinggap di makanan. Lalat-lalat tersebut dapat menularkan *Salmonella typhi* dari lalat yang sebelumnya hinggap di feses atau muntah penderita demam tifoid kemudian hinggap di makanan yang akan dikonsumsi (Rahmasari and Lestari, 2018). Penularan terjadi melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Makanan atau air yang terkontaminasi dengan kotoran yang membawa organisme dan harus bertahan hidup dari penghalang pH lambung di perut sebelum menetap di usus kecil. Kadar infeksi *Salmonella typhi* pada orang sehat berkisar antara 1.000 dan 1 juta organisme tetapi dapat dikaitkan dengan mekanisme pertahanan inang didalam tubuh bakteri akan menembus submukosa usus kecil dengan cara penetrasi langsung ke jaringan epitel yang dimediasi oleh cystic fibrosis transmembran konduktansi regulator (CFTR) atau melalui sel M (sel epitel limfoid khusus) yang menyebabkan hipertrofi pada plaque Peyer, kemudian menyebar melalui sistem limfatik dan aliran darah yang akan bereplikasi dalam sistem retikuloendotelial yang menyebabkan gejala sistemik. Setelah bereplikasi, *Salmonella typhi* akan tinggal di makrofag hati, limpa dan sumsum tulang (Gogoi et al., 2019)

*Salmonella typhi* memasuki daerah submukosa usus kecil baik dengan penetrasi langsung ke jaringan epitel yang dimediasi oleh cystic fibrosis transmembran konduktansi regulator (CFTR) atau melalui sel-M, sel epitel limfoid khusus. Setelah masuk submukosa, bakteri tersebut menyebabkan hipertrofi pada Peyer's patches. Bakteri menembus mukosa epitel usus, berkembang biak di lamina propina kemudian masuk ke dalam kelenjar getah bening mesenterium. *Salmonella typhi* memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakteremia pertama yang asimtomatis, lalu bakteri masuk ke organ-organ terutama hepar dan sumsum tulang yang dilanjutkan dengan pelepasan kuman dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakteremia kedua. Kuman yang berada di hepar akan masuk kembali ke dalam usus kecil, sehingga terjadi infeksi seperti semula dan sebagian kuman dikeluarkan bersama tinja (Fattinger et al., 2020).

Penyebaran organisme dari Peyer's patches terjadi melalui sistem limfatik dan aliran darah. Replikasi sel dalam sistem retikuloendotelial adalah ciri khas penyakit ini dan akhirnya menyebabkan gejala sistemik yang akan diamati oleh dokter. Setelah replikasi, organisme akan tinggal di makrofag hati, limpa dan sumsum tulang. Secara klasik, *Salmonella typhi* dapat dikultur dari sumsum tulang bahkan setelah terapi anti-mikroba telah dimulai (Eng et al., 2015). Sekitar 1% hingga 5% pasien akan menjadi pembawa *Salmonella typhi* meskipun terapi antimikroba yang memadai. Pembawa kronis didefinisikan sebagai pasien yang memiliki ekskresi bakteri dalam tinja atau urin selama lebih dari 12 bulan setelah infeksi akut dan biasanya berjenis kelamin wanita atau memiliki kolelitiasis (Gibani et al., 2018).

Dalam anamnesis dapat ditanyakan adanya beberapa keluhan khas infeksi. Demam naik secara bertangga pada minggu pertama lalu demam menetap (kontinyu) atau remiten pada minggu kedua. Demam terutama sore / malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare. Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septisemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *Salmonella typhi*. Menggigil tidak biasa didapatkan pada demam tifoid tetapi pada penderita yang hidup di daerah endemis malaria, menggigil lebih mungkin disebabkan oleh malaria. Namun demikian demam tifoid dan malaria dapat timbul bersamaan pada satu penderita. Sakit kepala hebat yang menyertai demam tinggi dapat menyerupai gejala meningitis, di sisi lain *Salmonella typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambaran klinis, yaitu konfusi, stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan

apendisitis. Pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus (Bharmoria et al., 2017).

Pemeriksaan Laboratorium dapat ditemukan leukopeni, leukositosis, atau leukosit normal, aneosinofilia, limfopenia, peningkatan LED, anemia ringan, trombositopenia, gangguan fungsi hati. Kultur darah (biakan empedu) positif. Dalam keadaan normal darah bersifat steril dan tidak dikenal adanya flora normal dalam darah. Ditemukannya bakteri dalam darah disebut bakteremia. Pasien dengan gejala klinis demam tiga hari atau lebih dan konfirmasi hasil biakan darah positif *S. typhi* paratyphi dapat dijadikan sebagai diagnosa pasti demam tifoid (Mengist and Tilahun, 2017).

Uji Widal adalah suatu reaksi aglutinasi antara antigen dan antibodi (aglutinin). Aglutinin yang spesifik terhadap *Salmonella* terdapat dalam serum demam tifoid, juga pada orang yang pernah ketularan *Salmonella* dan pada orang yang pernah divaksinasi terhadap demam tifoid. Peningkatan titer uji Widal >4 kali lipat setelah satu minggu memastikan diagnosis. Kultur darah negatif tidak menyingkirkan diagnosis. Uji Widal tunggal dengan titer antibodi O 1/320 atau H 1/640 disertai gambaran klinis khas menyokong diagnosis. Hepatitis Tifosa memenuhi 3 atau lebih kriteria Khosla (1990) : hepatomegali, ikterik, kelainan laboratorium (antara lain : bilirubin >30,6 umol/l, peningkatan SGOT/SGPT, penurunan indeks PT), kelainan histopatologi. Tifoid Karier. Ditemukannya kuman *Salmonella typhi* dalam biakan feses atau urin pada seseorang tanpa tanda klinis infeksi atau pada seseorang setelah 1 tahun pasca-demam tifoid (Jain et al., 2020)

Antibiotik pertama yang digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* adalah kloramfenikol. Hanya 2 tahun kemudian, bentuk resisten *Salmonella typhi* ditemukan di masyarakat. Saat ini, ciprofloxacin atau ofloxacin telah menjadi pengobatan utama. Meskipun terdapat risiko yang terkait dengan terapi kuinolon pada anak-anak, namun tetap dapat digunakan untuk infeksi berat atau ketika terapi alternatif tidak tersedia. Ketika resistensi terhadap quinolone diidentifikasi, sefalosporin spektrum luas seperti ceftriaxone dapat digunakan. Pilihan lain bagi mereka yang terinfeksi strain *Salmonella typhi* yang resisten kuinolon adalah azitromisin. Terapi kombinasi fluoroquinolones, sefalosporin, dan makrolida telah digunakan pada mereka yang gagal merespons terapi standar (Dahiya et al., 2019).

Komplikasi akibat infeksi *Salmonella typhi* ini terjadi pada 10% hingga 15% pasien, dimana yang paling sering terjadi adalah perdarahan gastrointestinal, perforasi usus, ensefalopati typhoid, dan infeksi berulang. Perdarahan gastrointestinal terjadi pada hingga 10% dari pasien rawat inap dan berhubungan dengan nekrosis dan erosi patch Peyer melalui usus kecil. Dalam sebagian besar kasus, perdarahan tidak memerlukan intervensi lebih lanjut atau transfusi darah. Perforasi usus terjadi pada sekitar 2% pasien yang dirawat di rumah sakit dan biasanya terjadi di ileum. Ensefalopati tipus dapat muncul dengan berbagai gejala termasuk agitasi, delirium, atau jika tidak diobati dapat menimbulkan koma. Komplikasi dengan derajat parah dapat menunjukkan "fasies tipus" yang ditandai dengan wajah yang tipis dan memerah dengan ekspresi apatis. Relaps dapat terjadi pada 10% pasien 2 hingga 3 minggu setelah resolusi awal demam. Namun, kerentanan antibiotik biasanya sama dengan infeksi awal dan kecil kemungkinannya infeksi sekunder dengan jenis yang berbeda (Marchello and Birkhold, 2020) (Cruz Espinoza et al., 2019).

## PEMBAHASAN

Resistensi antimikroba terhadap bakteri memiliki dua cara yaitu secara alamiah sehingga bakteri resisten terhadap antimikroba dan perubahan sifat dari peka menjadi resisten, hal tersebut dapat terjadi dikarenakan mutasi pada kromosom dan atau perolehan materi genetik

dari luar. Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antimikroba yaitu proses enzimatik, permeabilitas terhadap antimikroba, modifikasi letak reseptor obat, meningkatnya sintesis metabolit antagonis terhadap antimikroba (Evi Erviani, 2013)

Resistensi antimikroba terhadap bakteri khususnya antimikroba lini pertama memiliki beberapa mekanisme, yaitu Bakteri menghasilkan enzim laktamase sehingga terjadi perubahan target antimikroba yang menyebabkan kekurangan *Penicilins Binding Protein* (PBP). Bakteri menghasilkan inaktivator berupa enzim kloramfenikol asetil transferase yang dapat mengakibatkan perubahan target dari antimikroba serta akan membatasi dan mengeluarkan antimikroba dari sitoplasma. Perubahan permeabilitas dan perubahan target akibat inaktivasi berupa enzim yang menghambat kerja antibiotika, pengaturan gen represor dan melalui aktif efluks. Bakteri dapat menjalankan fungsi metabolismenya dengan meningkatkan sintesis PABA yang digunakan untuk melawan efek sulfonamida dan perubahan pada enzim reduktase asam dehidrofolat (Munita and Arias, 2016).

**Tabel 1. Terapi Antimikroba Penyakit Demam Tifoid (Rahmasari V dan Lestari K, 2018)**

Antimikroba	Dosis	Keterangan
Ciprofloxacin	PO 5-7 hari Dewasa: 1 gr/hari dalam 2 dosis terbagi Anak-anak: 30 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi	Tidak direkomendasikan pada anak-anak usia dibawah 15 tahun akan tetapi risiko yang mengancam jiwa dari tifoid melebihi risiko efek samping
Cefixime	PO 7 hari Anak-anak (lebih dari usia 3 bulan): 20 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi	Dapat menjadi alternatif dari Ciprofloxacin bagi anak-anak dibawah 15 tahun
Amoksisilin	PO 14 hari Dewasa: 3 gram/hari dalam 3 dosis terbagi Anak-anak: 75-100 mg/kg/hari dalam 3 dosis terbagi	Jika tidak adanya resisten
Kloramfenikol	PO 10-14 hari (tergantung tingkat keparahan) Anak-anak: 1-12 tahun: 100 mg/kg/hari dalam 3 dosis terbagi ≥ 13 tahun: 3 gr/hari dalam 3 dosis terbagi	Jika tidak adanya resisten
Tiamfenikol	PO 5-6 hari 75 mg/kgBB/hari	Efek samping hematologis pada penggunaan tiamfenikol lebih jarang daripada kloramfenikol
Azitromisin	PO 6 hari 20 mg/kg/hari	Azitromisin efektif dan aman diberikan pada anak-anak dan dewasa yang menderita demam tifoid tanpa komplikasi
Ceftriaxone	IM/IV (3 menit) Infus (30 menit) 10-14 hari (tergantung tingkat keparahan) Dewasa: 2-4 gram sehari sekali Anak-anak: 75mg/kg sehari sekali	Salmonella typhi dengan cepat berkembang resisten terhadap kuinolon

Penelitian Akinyemi *et al* (2018) lebih dari 80% dari 440 isolat *Salmonella typhi* mengalami *multiple drug-resistant* (MDR). Terdapat peningkatan resistensi antimikroba terhadap bakteri *Salmonella typhi* yaitu ampicilin (81,85% menjadi 100%), kloramfenikol (63,6% menjadi 100%), kotrimoksazol (54,6 % menjadi 100%) dan tetrasiklin (63,6% menjadi 100%) selama periode tahun 1996 sampai 2008 yang tetap konstan hingga tahun 2015. Munculnya resistensi ciprofloxacin terhadap

*Salmonella typhi* pertama kali diamati pada tahun 2003 dimana 9% dari 22 isolat *Salmonella typhi* ditemukan resisten (Akinyemi et al., 2018).

*Salmonella typhi* mengalami resistensi terhadap antimikroba berupa kloramfenikol, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, fluorokuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga di Hyderabad, Pakistan. Hal ini disebabkan oleh haplotype *Salmonella typhi* (H58) yang resisten terhadap beberapa obat yang umum di Asia dan wilayah Afrika. Haplotype *Salmonella typhi* (H58) ini memiliki kaset antimikroba yang terintegrasi secara kromosom yang memberikan resistensi terhadap antimikroba berupa kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol (Andrews et al., 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kumar dkk (2017) ditemukan 4 penanda resistensi baik melalui konjugasi maupun transformasi, yaitu berupa penanda resistensi asam nalidixat tidak ditransfer dengan baik, resistensi antimikroba yang ditularkan melalui plasmid, tidak adanya transfer resistensi asam nalidixat yang disebabkan karena kromosom, resistensi kuinolon dimediasi oleh mutasi titik yang tidak dapat ditransmisikan yang terjadi secara spontan pada gen kromosom (Kumar et al., 2017) dan Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sandika (2017) yang dilakukan di Rumah Sakit Abdoel Moeluk Bandar Lampung didapatkan hasil bahwa bakteri *Salmonella typhi* mengalami resistensi terhadap obat kotrimoksazol (SANDIKA, 2017).

Ciprofloxacin telah digunakan sebagai antibiotik alternatif dalam pengobatan kasus *multiple drug-resistant* (MDR), namun telah terjadi peningkatan isolat *Salmonella typhi* yang mengalami sensitivitas yang berkurang maupun yang resisten terhadap antibiotik ini. Berkurangnya sensitivitas ciprofloxacin ini terhadap *Salmonella typhi* menimbulkan ancaman yang serius terhadap kegagalan pengobatan demam tifoid terutama di negara-negara berkembang (Mutai et al., 2018).

Vaksinasi merupakan perlindungan diri dari penularan tifoid. Vaksin di Indonesia terdapat 3 jenis yaitu vaksin oral Ty 21a Vivotif Berna, vaksin parenteral sel utuh: Typa Bio Farma dan Vaksin Polisakarida Typhim Vi Aventis Pasteur Merrieux. P-Vaksin oral Ty 21a Vivotif Berna mengandung *Salmonella typhi* galur Ty 21a. Daya proteksi dilaporkan ada yang mencapai 100%, akan tetapi di Indonesia hanya 36% - 66%. Vaksin ini tersedia dalam kapsul yang diminum selang sehari dalam 1 minggu, satu jam sebelum makan. Vaksin ini dikontraindikasikan pada wanita hamil dan menyusui, penderita imunokompromais, sedang demam, sedang minum antibiotik dan anak kecil 6 tahun. Lama proteksi pada vaksin ini dilaporkan sampai 5 tahun (Milligan et al., 2018).

Vaksin Parenteral sel utuh Typa Bio Farma mengandung sel utuh *Salmonella typhi* yang dimatikan yang mengandung kurang lebih 1 milyar kuman setiap mililiternya. Vaksin ini memiliki 2 jenis yaitu *K vaccine (Acetone inactivated)* dan *L vaccine (Heat inactivated - Phenol preserved)*. Daya proteksi *K vaccine* adalah 79% - 89% dan *L vaccine* 51% - 66%. Dosis untuk dewasa yaitu sebesar 0,5 ml, pada anak usia 6-12 tahun sebesar 0,25 ml dan anak usia 1 - 5 tahun sebesar 0,1 ml yang diberikan 2 dosis dengan interval 4 minggu. Efek samping yang dapat disebabkan oleh vaksin ini adalah demam, nyeri kepala, lesu, dan bengkak dengan nyeri pada tempat suntikan. Vaksin ini dikontraindikasikan pada keadaan demam, riwayat demam pada pemberian pertama dan wanita hamil (Milligan et al., 2018).

Vaksin Polisakarida Typhim Vi Aventis Pasteur Memeux mengandung polisakarida Vi dari basil *Salmonella*. Vaksin ini memiliki daya proteksi sebesar 60% - 70% pada orang dewasa dan anak diatas 5 tahun. Vaksin ini tersedia dalam alat suntik 0,5 ml yang berisi 25 mikrogram antigen Vi dalam buffer fenol isotonik. Vaksin diberikan secara intramuscular dan booster setiap 3 tahun. Vaksin ini dikontraindikasikan pada keadaan hipersensitif, sedang demam, anak usia 2 tahun, dan wanita hamil dan menyusui (Milligan et al., 2018).

## KESIMPULAN

Resistensi antimikroba terhadap bakteri *Salmonella typhi* sudah banyak terjadi baik di Indonesia maupun di negara berkembang lainnya. *Salmonella typhi* mengalami 100% resisten pada obat seperti ampisilin, kloramfenikol, kotrimoksazol dan tetrasiklin sehingga penggunaan vaksin disarankan oleh WHO untuk mencegah semakin banyaknya resistensi antimikroba terhadap *Salmonella typhi*.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih ditujukan kepada semua pihak yang membantu penulis mencari sumber informasi, mengrtikan jurnal bahasa asing ke dalam Bahasa Indonesia, dan mempermudah akses database jurnal internasional. Ucapan terimakasih juga ditujukan untuk Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan RS Abdul Muluk Bandar Lampung beserta RS jejaring lainnya tempat penulis menimba ilmu dan mengenyam pendidikan kedokteran.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akinyemi, K. O., Oyefolu, A. O. B., Mutiu, W. B., Iwalokun, B. A., Ayeni, E. S., Ajose, S. O., & Obaro, S. K. (2018). Typhoid fever: Tracking the trend in Nigeria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(3 Suppl), 41.
- Andrews, J. R., Qamar, F. N., Charles, R. C., & Ryan, E. T. (2018). Extensively drug-resistant typhoid—Are conjugate vaccines arriving just in time? *New England Journal of Medicine*, 379(16), 1493–1495.
- Ashurst, J. V., Truong, J., & Woodbury, B. (2018). *Salmonella typhi*.
- Bharmoria, A., Shukla, A., & Sharma, K. (2017). Typhoid fever as a challenge for developing countries and elusive diagnostic approaches available for the enteric fever. *Int J Vaccine Res*, 2(2), 1–16.
- Cruz Espinoza, L. M., McCreedy, E., Holm, M., Im, J., Mogeni, O. D., Parajulee, P., Panzner, U., Park, S. E., Toy, T., & Haselbeck, A. (2019). Occurrence of typhoid fever complications and their relation to duration of illness preceding hospitalization: A systematic literature review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 69(Supplement\_6), S435–S448.
- Dahiya, S., Malik, R., Sharma, P., Sashi, A., Lodha, R., Kabra, S. K., Sood, S., Das, B. K., Walia, K., & Ohri, V. (2019). Current antibiotic use in the treatment of enteric fever in children. *The Indian Journal of Medical Research*, 149(2), 263.
- Dyson, Z. A., Klemm, E. J., Palmer, S., & Dougan, G. (2019). Antibiotic resistance and typhoid. *Clinical Infectious Diseases*, 68(Supplement\_2), S165–S170.
- Eng, S.-K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N.-S., Ser, H.-L., Chan, K.-G., & Lee, L.-H. (2015). Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284–293. <https://doi.org/10.1080/21553769.2015.1051243>
- Evi Erviani, A. (2013). Analisis Multidrug Resistensi Terhadap Antibiotik Pada Salmonella typhi Dengan Teknik Multiplex PCR. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 1(1), 51–60. <https://doi.org/10.24252/bio.v1i1.447>
- Fattinger, S. A., Böck, D., Di Martino, M. L., Deuring, S., Samperio Ventayol, P., Ek, V., Furter, M., Kreibich, S., Bosia, F., & Müller-Hauser, A. A. (2020). Salmonella Typhimurium discreet-invasion of the murine gut absorptive epithelium. *PLoS Pathogens*, 16(5), e1008503.
- Gibani, M. M., Britto, C., & Pollard, A. J. (2018). Typhoid and paratyphoid fever: A call to action. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31(5), 440.
- Gogoi, M., Shreenivas, M. M., & Chakravorty, D. (2019). Hoodwinking the big-eater to prosper: The Salmonella-macrophage paradigm. *Journal of Innate Immunity*, 11(3), 289–299.
- Gunn, J. S., Marshall, J. M., Baker, S., Dongol, S., Charles, R. C., & Ryan, E. T. (2014). Salmonella chronic carriage: Epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. *Trends in Microbiology*, 22(11), 648–655. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.06.007>
- Jain, A., Jain, V., Jain, A., Mohta, A., Jain, D., & Manoj, A. (2020). An epidemiological study to estimate the baseline titres of Widal test in apparently healthy children. *International Journal of Health and Clinical Research*, 3(10), 13–21.
- Kumar, Y., Sharma, A., & Mani, K. R. (2017). Characterization of antimicrobial resistance markers & their stability in Salmonella enterica serovar Typhi. *The Indian Journal of Medical Research*, 146(Suppl 1), S9.

- Marchello, C. S., & Birkhold, M. (2020). Complications and mortality of typhoid fever: A global systematic review and meta-analysis: Typhoid complications and mortality. *Journal of Infection*.
- Mengist, H., & Tilahun, K. (2017). Diagnostic value of Widal test in the diagnosis of typhoid fever: A systematic review. *J Med Microbiol Diagn*, 6, 248.
- Milligan, R., Paul, M., Richardson, M., & Neuberger, A. (2018). Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5.
- Morales, D. R., Fonkwen, L., & Nordeng, H. M. (2021). Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2), 4–2.
- Mutai, W. C., Muigai, A. W., Waiyaki, P., & Kariuki, S. (2018). Multi-drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Kenya. *BMC Microbiology*, 18(1), 1–5.
- Neupane, D. P., Dulal, H. P., & Song, J. (2021). Enteric Fever Diagnosis: Current Challenges and Future Directions. *Pathogens*, 10(4), 410.
- Rahmasari, V., & Lestari, K. (2018). REVIEW ARTIKEL: Manajemen Terapi Demam Tifoid: Kajian Terapi Farmakologis dan Non Farmakologis. *Farmaka*, 16(1), 184–195.
- SANDIKA, J. (2017). *POLA KEPEKAAN ISOLAT BAKTERI Salmonella thypi PADA PENDERITA DEMAM TIFOID TERHADAP BEBERAPA ANTIBIOTIK DI RSUD DR. H ABDOEL MOELOEK BANDARLAMPUNG*.
- Sandika, J., & Suwandi, J. F. (2017). Sensitivitas *Salmonella thypi* penyebab demam tifoid terhadap beberapa antibiotik. *Jurnal Majority*, 6(1), 41–45.