

**POLA RESISTENSI TERHADAP ANTIBIOTIK PADA BAKTERI  
*Salmonella typhi* YANG DIISOLASI DARI KULTUR DARAH  
PASIEN ANAK DEMAM TIFOID**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Ratu Faradhila Jonis**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

**POLA RESISTENSI TERHADAP ANTIBIOTIK PADA BAKTERI  
*Salmonella typhi* YANG DIISOLASI DARI KULTUR DARAH  
PASIEN ANAK DEMAM TIFOID**

**Oleh  
Ratu Faradhila Jonis**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2018**

## **ABSTRACT**

### **RESISTANCY PATTERN OF ANTIBIOTICS TO *Salmonella typhi* ISOLATED FROM CHILDREN'S BLOOD CULTURE WITH TYPHOID FEVER**

**By**

**RATU FARADHILA JONIS**

**Background:** Infectious disease is one of global health problems, including in Indonesia. One of the most common infectious diseases in Indonesia is typhoid fever which is a systemic infection caused by a bacteria called *Salmonella typhi*. Antibiotic is one of the treatments for treating typhoid fever. However, there is a lot of antibiotic resistance cases reported. The purpose of this study is to see the resistance pattern of *Salmonella typhi* to antibiotics used in typhoid fever treatment in childrens in Indonesia.

**Methods:** This is an observational study with cross sectional design that used *Salmonella typhi* strain from positive cultures from blood samples collected from childrens suspected with typhoid fever based on anamnesis and physical examination. The samples then taken to Microbiology Laboratorium in Medical Faculty of Lampung University to be tested to identify *Salmonella typhi* bacteria. Positive samples then will undergo antibiotic resistancy test with disc diffusion Kirby-Bauer method to see the resistance pattern of the bacteria to antibiotics.

**Results:** Results showed that from 46 samples suspected with typhoid fever, two samples positive with *Salmonella typhi*. Both isolates are resistant to antibiotics amoxicillin, ampicillin, ceftriaxone and cefixime.

**Conclusion:** There is resistancy in two *Salmonella typhi* isolates to antibiotics.

**Keyword:** Antibiotic, resistancy, *Salmonella typhi*

## **ABSTRAK**

### **POLA RESISTENSI TERHADAP ANTIBIOTIK PADA BAKTERI *Salmonella typhi* YANG DIISOLASI DARI KULTUR DARAH PASIEN ANAK DEMAM TIFOID**

**Oleh**

**RATU FARADHILA JONIS**

**Latar Belakang:** Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan global, termasuk Indonesia. Salah satu penyakit infeksi yang banyak terjadi di Indonesia adalah demam tifoid yang merupakan infeksi sistemik dan disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Salah satu tatalaksana demam tifoid adalah terapi antibiotik, akan tetapi telah banyak kasus resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi*. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pola resistensi bakteri *Salmonella typhi* terhadap anibiotik sebagai standar tatalaksana demam tifoid pada anak di Indonesia.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan sampel darah yang diambil dari pasien anak suspek demam tifoid berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik dan dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk dilakukan uji identifikasi bakteri *Salmonella typhi* dan kemudian dilakukan uji resistensi antibiotik dengan metode difusi cakram Kirby-Bauer untuk melihat pola resistensi bakteri terhadap antibiotik.

**Hasil Penelitian:** Penelitian menunjukkan dari 46 sampel penderita suspek demam tifoid didapatkan dua sampel positif *Salmonella typhi*. Kedua isolat tersebut memiliki resistensi terhadap antibiotik amoksisilin, ampisilin, seftriakson dan sefiksim.

**Kesimpulan:** Terdapat resistensi pada dua isolat *Salmonella typhi* terhadap antibiotik.

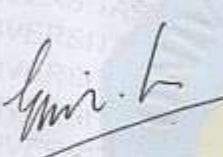
**Kata kunci:** Antibiotik, resistensi, *Salmonella typhi*

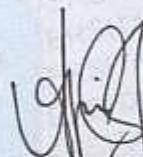
Judul : **POLA RESISTENSI TERHADAP ANTIBIOTIK PADA BAKTERI *Salmonella typhi* YANG DIISOLASI DARI KULTUR DARAH PASIEN ANAK DEMAM TIFOID**

Nama Mahasiswa : Ratu Faradhila Jonis  
No. Pokok Mahasiswa : 1418011175  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran

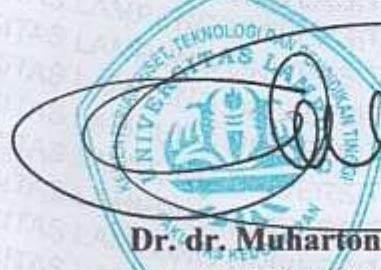
**MENYETUJUI**

1. Komisi Pembimbing

  
**Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara.**  
**S.Ked., M.Kes., Sp.MK**  
NIP. 195012231977102001

  
**dr. Ety Apriliana,, S.Ked.,**  
**M.Biomed**  
NIP. 197804292002122 002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**  
NIP. 19701208 200112 1 001

**MENGESAHKAN**

1. Tim Pengaji

Ketua : **Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara, S.Ked.,M.Kes., Sp.MK**

Sekretaris : **dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed**

Pengaji : **dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

   
**Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**

NIP\_197012082001121001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 6 Juli 2018

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul "POLA RESISTENSI TERHADAP ANTIBIOTIK PADA BAKTERI *Salmonella typhi* YANG DIISOLASI DARI KULTUR DARAH PASIEN ANAK DEMAM TIFOID" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Juli 2018  
Pembuat Pernyataan,



Ratu Faradhila Jonis  
NPM. 1418011175

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis merupakan anak perempuan dari bapak Ir. H. M. Rizki Jonis, M.Si dan ibu Dra. Hj. Masnelly.yang dilahirkan di kota Tangerang pada tanggal 7 Februari 1997. Penulis adalah kakak dari Ratu Raniazahra Jonis dan M. Fadhli Jonis.

Sekolah Dasar (SD) dan Sekolah Menengah Pertama (SMP) penulis selesaikan di SD dan SMP Al-Zahra Indonesia pada tahun 2006 dan 2012, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) penulis selesaikan di SMA Negeri 3 Kota Tangerang Selatan pada tahun 2014. Selama menjadi pelajar, penulis mengikuti ekstrakurikuler Kelompok Ilmiah Remaja (KIR), Tari Saman dan Paskibra.

Pada tahun 2014 penulis terdaftar di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Mahasiswa Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti organisasi Perhimpunan Mahasiswa Pecinta Alam dan Tanggap Darurat (PMPATD) Pakis Rescue Team FK Unila (2014-2017) dan menjadi sekretaris Divisi Pendidikan dan Pelatihan periode tahun 2015-2016.

Untuk ribuan tujuan yang harus dicapai , untuk jutaan impian yang akan dikejar, untuk sebuah pengharapan...

Puji syukur kehadirat Allah SWT  
Karya sederhana ini Ratu persembahkan  
kepada:

*Papa dan Mama yang Ratu cintai*

Yang selalu menyayangi, mengajari,  
mendidik, mendukung setiap langkahku  
tanpa ragu, dan selalu menyebut namaku  
dalam setiap doa

*Kedua adikku Rania dan Fadhl*

Yang selalu memberikan canda tawa,  
mendukung dan memberikanku semangat

*“Astra inclinant, sed non obligant”*

## **SANWACANA**

Puji serta syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberi rahmat serta karunia-Nya selama pelaksanaan penyusunan skripsi ini. Sholawat dan salam, semoga selalu tercurah pada Nabi Muhammad SAW. Atas berkat rahmat dan ridho-Nya maka skripsi dengan judul “Pola Resistensi Antibiotik terhadap Bakteri *Salmonella typhi* yang Diisolasi dari Kultur Darah Pasien Anak Demam Tifoid”.

Penulis meyakini penelitian ini tidak akan selesai tanpa dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak. Maka dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Prof. Dr. dr. Efrida Warganegara, S.Ked., M.Kes., Sp.MK selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, saran, motivasi dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini;
4. dr. Ety Apriliana, S.Ked., M.Biomed selaku Pembimbing II atas kesediaan waktu, memberikan bimbingan, motivasi, saran dan pengarahan dalam penyusunan skripsi ini;

5. dr. M. Ricky Ramadhian, S.Ked., M.Sc dan dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes, selaku Pengudi yang telah meluangkan waktu, memberikan saran, ilmu serta nasihat yang dapat membangun dalam penyusunan skripsi ini;
6. dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp.OG selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, saran serta ilmu yang telah bermanfaat selama ini;
7. Kepada papa dan mama tercinta, Ir. H. M. Rizki Jonis, M.Si dan Dra. Hj. Masnelly yang selalu mendo'akan, mendukung, memberi motivasi dan semangat selama penulis menyelesaikan skripsi dan belajar di fakultas ini;
8. Adik-adik tersayang, Ratu Raniazahra Jonis dan M. Fadhl Jonis yang memberikan semangat dan do'a selama penulis belajar di fakultas ini dan menyelesaikan skripsi ini;
9. Kepada Tante Ribut, Kak Dila dan Kak Yogi atas dukungan, motivasi dan bantuan yang selalu diberikan kepada Ratu;
10. Sahabat terbaik The Fun, Osy Lu'lu Alfarossi, Vika Annisa Putri, Natasya Hayatillah, Vermitia, Lulu Wilda Nurani dan Leni Amelia yang selalu ada menemani, memberikan do'a, dan menyemangati satu sama lain. Semoga persahabatan ini berlanjut hingga usia tua nanti;
11. Terima kasih kepada kakak-kakak Laboratorium Puskesmas Sukaraja, Kampung Sawah dan Rajabasa Indah, Kak Deby, Kak Ira, Kak Genta dan Kak Nurul yang telah membantu penulis dalam proses pengumpulan sampel yang digunakan dalam penelitian;

12. Terima kasih kepada keluarga Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Mbak Romi, Mbak Eka dan Mbak Roro atas bantuan serta membimbing peneliti selama pelaksanaan penelitian ini;
  13. Seluruh staf dosen dan civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan waktu yang telah diberikan selama masa perkuliahan;
  14. Teman-teman Akselerasi 9 (Accoustive) SMAN 3 Tangerang Selatan, yang hingga sekarang tetap berkomunikasi saling menyemangati satu sama lain dimana pun kita berada;
  15. Angkatan FK Unila 2014 CRAN14L, untuk semua senyuman, tawa, tangis, dan pembelajaran dari masing-masing individunya;
  16. Keluarga besar PMPATD PAKIS Rescue Team terutama SC09 atas solidaritas yang diberikan satu sama lain;
  17. Terima kasih kepada teman-teman KKN 2017 Kampung Sri Purnomo Kalirejo, Eka, Deka, Nadya, Shofyan, Aldo dan Haris, untuk pertemanan yang dimulai sejak 40 hari KKN dan masih berlanjut hingga sekarang;
  18. Seluruh calon teman sejawat kakak-kakak 2012, Cere13ellum, Adik-adik Endom15ium, Tr16eminus, dan V17reous yang selalu siap berbagi pengalaman serta pengetahuan;
- Semoga skripsi ini bermanfaat untuk pembacanya.

Bandar Lampung, Juli 2018  
Penulis

Ratu Faradhila Jonis

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Penelitian .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 <i>Salmonella typhi</i> .....	7
2.1.1 Taksonomi .....	7
2.1.2 Morfologi .....	7
2.1.3 Patogenesis dan Gejala Klinis .....	9
2.2 Epidemiologi Demam Tifoid .....	11
2.3 Tatalaksana Demam Tifoid .....	12
2.3.1 Tatalaksana Umum .....	12
2.3.2 Antibiotik .....	13
2.4 Resistensi Antibiotik .....	14
2.4.1 Mekanisme Resistensi Antibiotik .....	14
2.4.2 Faktor Resistensi Antibiotik .....	17
2.4.3 Resistensi <i>Salmonella typhi</i> terhadap Antibiotik .....	18
2.4.4 Uji Resistensi Antibiotik .....	20
2.5 Kerangka Teori .....	24
2.6 Kerangka Konsep .....	25
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
3. 1 Desain Penelitian .....	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	26
3.2.1 Tempat Penelitian .....	26
3.2.2 Waktu Penelitian .....	27
3.3 Subjek Penelitian .....	27
3.3.1 Populasi dan Sampel Penelitian .....	27
3.3.2 Teknik Pengambilan Sampel .....	27
3.3.3 Besar Sampel .....	28
3.4 Identifikasi Variabel .....	29

3.4.1 Variabel Independen .....	29
3.4.2 Variabel Dependen .....	29
3.5 Definisi Operasional .....	30
Tabel 3 Definisi Operasional . .....	30
3.6 Prosedur Penelitian .....	30
3.6.1 Alat dan bahan .....	30
3.6.2 Tahap Persiapan .....	31
3.6.3 Pembuatan Larutan Mac Farland .....	32
3.6.4 Pembuatan Suspensi Bakteri .....	32
3.6.5 Identifikasi Bakteri Uji .....	32
3.6.6 Teknik Pembuatan Media Agar .....	35
3.6.7 Uji Pola Resistensi Bakteri <i>Salmonella typhi</i> terhadap Antibiotik .....	36
3.7 Alur Penelitian .....	38
3.8 Etika Penelitian .....	39
3.9 Penyajian dan Analisis Data .....	39
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
4.1 Hasil .....	40
4.1.1 Identifikasi <i>Salmonella typhi</i> .....	40
4.1.2 Hasil Uji Resistensi .....	42
4.2 Pembahasan .....	42
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	48
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>49</b>
5.1 Kesimpulan .....	49
5.2 Saran .....	49

**DAFTAR PUSTAKA**  
**LAMPIRAN**

## **DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1 Data Resistensi Antibiotik terhadap <i>Salmonella typhi</i> di Bangsal Anak RSUD Ulin Banjarmasin .....	19
2 Persentase Resistensi Antibiotik terhadap <i>Salmonella typhi</i> di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2012 .....	19
3 Interpretasi Hasil Diameter Zona Hambat terhadap Antibiotik .....	22
4 Diameter zona hambat antibiotik terhadap bakteri <i>Salmonella typhi</i> .....	21
5 Usia dan Gejala Klinis Pasien Anak .....	41
6 Hasil uji resistensi antibiotik terhadap bakteri <i>Salmonella typhi</i> pada sampel 8 .....	42
7 Hasil uji resistensi antibiotik terhadap bakteri <i>Salmonella typhi</i> pada sampel 18 .....	42

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
1 Pewarnaan gram bakteri <i>Salmonella typhi</i> , perbesaran 1000x .....	8
2 Metode <i>Disk Diffusion</i> Kirby-Bauer .....	22
3 Kerangka Teori .....	24
4 Kerangka Konsep .....	25
5 Metode penanaman sampel pada agar .....	33
6 Alur Penelitian .....	38

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Penelitian**

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan global baik di negara maju maupun di negara berkembang, termasuk Indonesia. Salah satu penyakit infeksi yang banyak terjadi di Indonesia adalah demam tifoid. Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan menyebar melalui konsumsi makanan atau minuman yang telah terkontaminasi atau kontak langsung dengan pasien yang baru sembuh (Hatta and Ratnawati, 2008). Berdasarkan *Morbidity and Mortality Weekly Report* CDC, pada tahun 2016 tercatat 325 kasus demam tifoid di Amerika (Centers for Disease Control and Prevention, 2016).

Di Indonesia, insidensi kasus demam tifoid tercatat 33 kasus per 1000 penduduk dimana sebagian besar kasus terjadi pada anak-anak usia 5-15 tahun. Menurut data Riskesdas, prevalensi nasional demam tifoid sebesar 1,6%, dimana provinsi dengan prevalensi tertinggi berada pada provinsi Nangroe Aceh Darussalam dengan 2,96%, sedangkan provinsi Lampung

tercatat prevalensi demam tifoid sebesar 0,67% (Kementerian Kesehatan, 2008; Ochiai *et al.*, 2008).

Angka kesakitan demam tifoid yang tertinggi terdapat pada golongan umur 3-17 tahun, suatu golongan masyarakat yang terdiri dari anak-anak usia sekolah. Sebagian besar pasien demam tifoid dapat diobati di rumah dengan tirah baring, pemenuhan kebutuhan cairan, nutrisi, pemberian antipiretik dan antibiotik. Sedangkan untuk kasus berat harus di rawat di rumah sakit agar pemenuhan cairan, elektrolit serta nutrisi dan obsevasi kemungkinan timbulnya komplikasi. Pemberian antibiotik dalam tatalaksana demam tifoid dibedakan pada pasien dewasa dan juga pasien anak. Antibiotik yang diberikan juga tergantung pada ketersediaan obat di fasilitas pelayanan kesehatan (Alam, 2011).

Antibiotik merupakan pilihan terapi utama pada demam tifoid dimana siprofloksasin masih menjadi pilihan utama dalam terapi. Akan tetapi, antibiotik lini pertama seperti amoksisilin, kloramfenikol , ampicilin, dan trimetroprim-sulfametoksazol masih dapat digunakan untuk pengobatan pada daerah dimana bakteri masih sensitif atau jika obat siprofloksasin tidak tersedia di wilayah tersebut (World Health Organization, 2011). Sedangkan pada anak dapat diberikan antibiotik kloramfenikol untuk obat pilihan lini pertama serta azitromisin dan sefiksim untuk obat pilihan lini kedua (Rampengan, 2013).

Pemakaian obat antibiotik selama dua dekade terakhir menyebabkan masalah baru yaitu munculnya resistensi antibiotik terutama pada pengobatan yang tidak terkontrol. Kecepatan berkembangnya resistensi pada bakteri telah ditemukan meningkat dimana dilaporkan adanya beberapa penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri termasuk penyebab tifoid, menjadi resisten terhadap satu atau lebih jenis antibiotik (Haque *et al.*, 2005). Hingga tahun 2017 resistensi pada antibiotik yang digunakan sebagai tatalaksana demam tifoid telah banyak dilaporkan dimana resistensi telah banyak terjadi adalah pada antibiotik ampicilin, kloramfenikol dan trimethoprim-sulfametoxazol pada pasien dewasa. Sedangkan pada anak, resistensi antibiotik yang telah banyak dilaporkan adalah resistensi pada antibiotik amoksikilin, ampicilin, seftriakson, kloramfenikol dan pada beberapa kasus didapatkan resistensi terhadap antibiotik sefiksim (Hartoyo, Yunanto dan Budiarti, 2006; Wasfy *et al.*, 2006; Juwita, Hartoyo dan Budiarti, 2013; Kelanit, Runtuboi dan Gunaedi, 2016).

Resistensi antibiotik menjadi salah satu masalah kesehatan dalam tatalaksana penyakit infeksi. Diperkirakan sebanyak 2.049.442 penyakit terjadi karena resistensi antibiotik (Centers for Disease Control and Prevention, 2013). Antibiotik pertama dalam tatalaksana demam tifoid adalah kloramfenikol yang pertama kali digunakan pada tahun 1948 dan selanjutnya menjadi terapi pilihan sampai tiga dekade di samping ampicilin dan trimetoprim-sulfametoksazol. Laporan pertama mengenai resistensi *Salmonella typhi* terhadap kloramfenikol pada tahun 1974, duapuluhan tahun kemudian

dilaporkan resistensi *Salmonella typhi* terhadap kloramfenikol, ampisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol, atau dikenal sebagai MDR (multiple drug resistance) *Salmonella typhi*. Saat ini peningkatan resistensi *Salmonella typhi* terhadap terapi lini kedua yaitu sefalosporin generasi ke-3 dan golongan kuinolon juga telah banyak dilaporkan. Kondisi tersebut dapat menimbulkan peningkatan mortalitas dan morbiditas akibat demam tifoid, sehingga dalam tata laksana diperlukan pengenalan pola kepekaan *Salmonella enterica* serotipe typhi dari setiap rumah sakit (Alam, 2011).

Penelitian di RS. Immanuel Bandung tahun 2004-2007 menunjukkan amoksisilin yang selama ini masih dipertahankan sebagai *drug of choice* dan dipilih sebagai antibiotik uji masih sensitif 99,36%, walaupun ternyata ada tiga sampel (0,64%) resisten. Golongan sefalosporin dipilih seftriakson sebagai antibiotik uji memperlihatkan sensitivitas 98,11% dan resisten 1,89% (Mulyana, 2007). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit (RS) Umum Daerah Jayapura, RS. Angkatan Laut Dr. Soedibjo Sardadi, Jayapura dan RS. Bhayangkara Jayapura menunjukkan bahwa pada antibiotik uji amoksisilin dan ampisilin telah mengalami resistensi sebesar 100% dan 75%. Sedangkan antibiotik seftriakson masih tergolong sensitif dengan persentase sebesar 75% (Kelanjit, Runtuboi dan Gunaedi, 2016). Penelitian yang sama juga dilakukan di Banjarmasin dimana didapatkan hasil bahwa bakteri *Salmonella typhi* telah mengalami resistensi terhadap antibiotik amoksisilin dan ampisilin dengan persentase sebesar 56% dan 66%. Pada penelitian ini antibiotik sefiksim masih tergolong sensitif untuk digunakan

sebagai tatalaksana demam tifoid anak masih tergolong sensitif dengan persentase sebesar 79% (Hartoyo, Yunanto dan Budiarti, 2006).

Terjadinya resistensi terhadap antibiotik dapat memperpanjang waktu penyembuhan dari infeksi sehingga dapat menyebabkan komplikasi. Komplikasi dari demam tifoid antara lain adalah perforasi usus, ileus paralitik, bronkopneumonia, ensefalopati, meningitis, dan kejang. Komplikasi lain yang pernah dilaporkan adalah abses subkutaneus, artritis, parotitis, dan ulserasi subkutaneus (Zaki dan Karande, 2011). Dengan meningkatnya kasus resistensi antibiotik, ditemukannya obat antibiotik baru yang masih sensitif untuk digunakan dalam terapi sangatlah penting (Khan *et al.*, 2009).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pola resistensi antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi* yang diisolasi dari hasil kultur darah pasien anak demam tifoid?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pola resistensi berbagai jenis antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi*

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui obat antibiotik yang masih sensitif terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

2. Untuk mengetahui obat antibiotik yang resisten terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Sebagai informasi dalam mengembangkan pengetahuan mengenai resistensi antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

### **1.4.2 Bagi Peneliti**

Memberikan pengetahuan mengenai resistensi antibiotik terhadap bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid.

### **1.4.3 Bagi Peneliti Lain**

Membantu memberikan gambaran dan referensi mengenai pola resistensi antibiotik yang digunakan dalam tatalaksana demam tifoid sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya dengan menggunakan jenis antibiotik lainnya.

### **1.4.4 Bagi Tenaga Kesehatan**

Memberikan informasi mengenai resistensi antibiotik pada bakteri *Salmonella typhi* dalam membantu pemberian terapi farmakologi pada kasus demam tifoid

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Salmonella typhi***

##### **2.1.1 Taksonomi**

Taksonomi dari bakteri *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut:

Kingdom	:	Bacteria
Filum	:	Proteobacteria
Ordo	:	Gamma Protebacteria
Kelas	:	Enterobacteriales
Famili	:	Enterobacteriaceae
Genus	:	Salmonella
Spesies	:	<i>Salmonella typhi</i> (Meilisa, 2009)

##### **2.1.2 Morfologi**

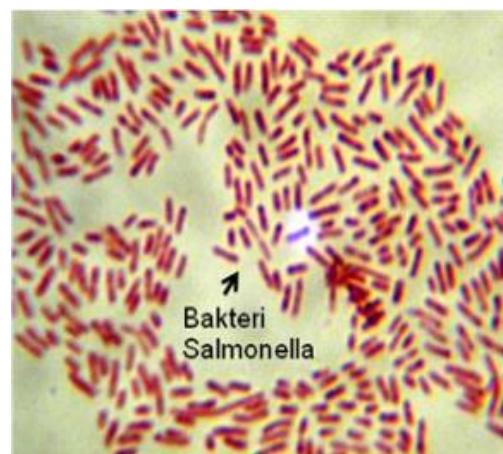
Bakteri *Salmonella typhi* adalah bakteri penyebab demam tifoid.

Bakteri ini merupakan bakteri gram negatif berbentuk basil yang bersifat fakultatif anaerob dan berasal dari famili Enterbactericeae.

Bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* merupakan bakteri patogen yang khusus menginfeksi manusia dari kurang lebih 2.300 serotype *Salmonella* yang dibedakan berdasarkan perbedaan pada

antigen somatik (O), flagel (H), dan kapsul (K) (Zhang, Jeza dan Pan, 2008; Nester *et al.*, 2012).

Bakteri *Salmonella typhi* memiliki ukuran 1-3,5  $\mu\text{m}$  x 0,5-0,8  $\mu\text{m}$ , rata-rata besar koloni adalah 2-4 mm. Bakteri tubuh pada suhu 15-41°C dimana suhu pertumbuhan optimum adalah 37,5°C dan pH pertumbuhan adalah 6-8. Bakteri ini hanya menghasilkan sedikit H<sub>2</sub>S dan tidak membentuk gas pada fermentasi glukosa. Koloni pada agar Endo, EMB, dan MacConkey berbentuk bulat, kecil dan tidak berwarna, sedangkan koloni pada agar Wilson-Blair berwarna hitam (Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi FK UI, 2010). Pewarnaan gram bakteri *Salmonella typhi* dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1** Pewarnaan gram bakteri *Salmonella typhi*, perbesaran 1000x  
(Kundera dan Santoso, 2014)

### 2.1.3 Patogenesis dan Gejala Klinis

#### 2.1.3.1 Patogenesis

*Salmonella typhi* merupakan bakteri patogen yang secara spesifik menginfeksi manusia. Bakteri *Salmonella typhi* yang tertelan oleh manusia dapat menghindar dari asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan berkembang biak. Bila respon imun humoral mukosa IgA usus kurang baik maka bakteri akan menembus sel epitel dan menuju ke lamina propria dimana bakteri akan berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama makrofag. Bakteri yang hidup dan berkembang biak di dalam makrofag kemudian dibawa menuju plaque peyeri pada ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya bakteri yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah melalui duktus torasikus, pada tahap ini terjadi bakteremia primer dan masih asimptomatik dan kultur darah biasanya masih didapatkan hasil negatif. Periode inkubasi bakteri ini terjadi selama 7-14 hari (Zhang, Jeza dan Pan, 2008; Nelwan, 2012).

Bakteri yang sudah berada di dalam pembuluh darah akan menyebar ke seluruh tubuh dan berkolonisasi di dalam organ retikuloendoteal (hepar, lien dan sumsum tulang). Bakteri kemudian meninggalkan sel-sel fagosit dan berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam

sistem peredaran darah dan menyebabkan bakteremia sekunder. Pada bakteremia sekunder muncul gejala klinis seperti demam, gangguan pada sistem pencernaan seperti diare dan konstipasi serta sakit kepala. Pada bakteremia sekunder, bakteri tersebar luas seperti pada hepar, lien, kandung empedu, *Peyer's patches* di mukosa ileum terminal dan di sumsum tulang.

Kekambuhan dapat terjadi apabila bakteri masih terdapat di dalam organ-organ retikuloendotelial dan muncul kesempatan untuk berproliferasi kembali. Menetapnya bakteri *Salmonella typhi* di dalam tubuh manusia diistilahkan sebagai *carrier* atau pembawa bakteri (Nelwan, 2012).

### **2.1.3.2 Gejala Klinis**

Manifestasi klinis dari demam tifoid bervariasi dari gejala ringan dengan demam, batuk kering, dan malaise hingga gejala yang berat dengan rasa tidak nyaman pada abdomen hingga disertai dengan komplikasi. Gejala yang sering muncul pada demam tifoid meliputi demam persisten ( $38^{\circ}\text{C}$  atau lebih) selama 3 hari atau lebih, mialgia, splenomegali, hepatomegali, dan nyeri tekan pada perut. Pada pasien dewasa sering disertai dengan konstipasi, sedangkan pada pasien anak diare sering dijumpai. Pada sekitar 25% kasus muncul ruam makular atau makulopapular (*rose spots*) pada hari 7-10 yang

terlihat pada dada bagian bawah dan abdomen dan menetap selama 2-5 hari (World Health Organization, 2011; Upadhyay *et al.*, 2015).

Untuk menguji infeksi bakteri *Salmonella typhi* dapat dilakukan pemeriksaan penunjang berupa kultur spesimen dan uji serologis. Pada metode kultur, spesimen didapatkan dari darah pasien, feses, sumsum tulang, dan urin. Spesimen yang didapatkan dari darah biasanya menunjukkan hasil positif pada minggu pertama infeksi, kultur feses dan urin menunjukkan hasil positif setelah minggu kedua. Spesimen kemudian diisolasi pada medium EMB, MacConkey, atau deoksikolat (Nelwan, 2012).

Untuk uji serologis dapat dilakukan tes Widal untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen O dan H, dimana didapatkan hasil serum aglutinin meningkat pada minggu kedua dan ketiga infeksi *Salmonella typhi* (Brooks *et al.*, 2013).

## 2.2 Epidemiologi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut usus halus yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit menular ini masih menjadi masalah kesehatan di masyarakat dengan jumlah kasus sebanyak 22 juta per tahun di

dunia dan menyebabkan 216.000– 600.000 kematian (Purba *et al.*, 2016). Di Indonesia, insidensi kasus demam tifoid tercatat 33 kasus per 1000 penduduk dimana sebagian besar kasus terjadi pada anak-anak usia 5–15 tahun (Kementerian Kesehatan, 2008).

Studi yang dilakukan di daerah urban di beberapa negara Asia pada anak usia 5–15 tahun menunjukkan bahwa insidensi dengan hasil kultur darah positif mencapai 180–194 per 100.000 anak, di Asia Selatan pada usia 5–15 tahun sebesar 400–500 per 100.000 penduduk, dan di Asia Tenggara 100–200 per 100.000 penduduk (Ochiai *et al.*, 2007)

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2007 mengenai prevalensi demam tifoid di provinsi Lampung yang dikategorikan berdasarkan usia, demam tifoid banyak terjadi pada usia 55–64 tahun, 5–14 tahun, dan 25–34 dengan prevalensi sebesar 0,6%, 0,5%, dan 0,5% (Departemen Kesehatan RI, 2009).

## **2.3 Tatalaksana Demam Tifoid**

### **2.3.1 Tatalaksana Umum**

Tatalaksana umum yang dapat dilakukan pada demam tifoid adalah konsumsi obat antipiretik, pemberian cairan secara oral atau intravena, asupan gizi yang cukup, dan transfusi darah apabila terdapat indikasi. Lebih dari 90% kasus dapat ditangani di rumah dengan pemberian antibiotik oral, perawatan terpercaya, dan follow-up rutin untuk pemantauan apabila muncul komplikasi atau kegagalan pada terapi.

Pasien dengan diare kronis, distensi abdomen, dan muntah terus-menerus sebaiknya dirawat di rumah sakit dan terapi antibiotik paraenteral (World Health Organization, 2011).

### 2.3.2 Antibiotik

Terapi dengan antibiotik berguna untuk menyembuhkan gejala klinis yang muncul dan untuk mencegah terjadinya komplikasi, relaps, dan kematian. Pemilihan pertama antibiotik tergantung pada pola sensitivitas bakteri pada wilayah terjadinya infeksi. Kriteria penting dalam pemilihan antibiotik terdapat pada efikasi obat, ketersediaan, dan biaya dari obat tersebut.

Antibiotik golongan fluorokuinolon efektif dalam pengobatan demam tifoid pada pasien dewasa dikarenakan biaya yang murah, mudah ditolerasi oleh tubuh, serta lebih cepat efektif daripada antibiotik lini pertama (kloramfenikol, amoksisilin, ampicilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol) dikarenakan dapat secara efektif membunuh bakteri *Salmonella typhi* (World Health Organization, 2011). Suatu studi komparatif, acak, dan tersamar tunggal telah dilakukan terhadap salah satu antibiotik dari golongan fluorokuinolon yaitu levofloksasin dimana pada studi ini dibuktikan bahwa levofloksasin lebih efektif dalam hal penurunan demam dan efek samping yang lebih sedikit, daripada siprofloksasin (Nelwan *et al.*, 2013).

Kloramfenikol masih menjadi terapi standar untuk demam tifoid, akan tetapi kloramfenikol memiliki angka *carrier* dan relaps yang tinggi (5-7%) serta dapat menyebabkan toksisitas pada sumsum tulang.. Azitromisin dan sefiksim memiliki angka kesembuhan sebesar 90% dengan penurunan demam selama 5-7 hari dan angka *relaps* serta *carrier* kurang dari 4% (Nelwan, 2012).

Pada pasien anak, antibiotik golongan fluorokuinolon tidak dapat digunakan karena dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan dan kerusakan pada sendi. Antibiotik kloramfenikol masih menjadi obat pilihan lini pertama, tetapi obat lini kedua seperti sefiksim dan azitromisin dapat dipertimbangkan karena tidak menyebabkan komplikasi pada anak terutama pada kasus dengan kepatuhan minum obat diragukan atau apabila kloramfenikol tidak dapat diberikan. Tiamfenikol juga dapat dipertimbangkan untuk menggantikan kloramfenikol. Akan tetapi masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat angka relaps setelah pengobatan (Rampengan, 2013).

## 2.4 Resistensi Antibiotik

### 2.4.1 Mekanisme Resistensi Antibiotik

Bakteri *Salmonella typhi* mengalami resistensi obat dengan cara berikut ini (Ugboko dan De, 2014).

#### 2.4.1.1 Resistensi *Plasmid-mediated*

##### a. Inaktivasi obat

Merupakan penyebab paling umum terhadap resistensi antibiotik, dimana bakteri patogen menginaktivasi antibiotik dengan cara modifikasi struktur kimiawi pada antibiotik tersebut sehingga efek yang dimiliki berkurang. Contohnya resistensi terhadap antibiotik kloramfenikol. Kloramfenikol terikat pada ribosom subunit 50S dan menghambat proses sintesis protein sehingga ikatan peptida pada bakteri tidak terbentuk. Bakteri *Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap kloramfenikol disebabkan oleh adanya enzim kloramfenikol asetiltransferase tipe 1 pada bakteri yang akan menginaktivasi kloramfenikol yang telah melewati membran plasma dan memasuki sel sehingga tidak dapat berikatan dengan ribosom unit 50S bakteri tidak dapat mensintesis protein dan bakteri tetap dapat membentuk ikatan peptida (Zaki dan Karande, 2011).

##### b. Mengurangi permeabilitas membran

Bakteri patogen dapat menjadi resisten dengan mencegah masuknya antibiotik ke dalam sel bakteri. Perubahan yang terjadi pada permeabilitas membran terjadi ketika terdapat informasi genetik baru yang mengubah protein yang secara alami sudah berada pada membran bakteri. Perubahan yang terjadi dapat merubah sistem transport pada membran sehingga

obat antibiotik tidak dapat masuk melewati membran bakteri. Mekanisme resistensi ini telah terjadi pada kasus resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik kuinolon, tetrasiklin, dan beberapa aminoglikosida (Ugboko dan De, 2014).

c. Modifikasi lokasi target

Resistensi melalui mekanisme ini terjadi ketika enzim dalam proses sintesis pada bakteri dimodifikasi sehingga menurunkan efektivitas dari obat yang akan digunakan. Mekanisme ini ditemukan pada kasus resistensi *Salmonella typhi* pada bakteri yang resisten terhadap antibiotik sulfonamid. Sulfonamid adalah obat yang menghambat reaksi pada jalur metabolisme yang memproduksi asam tetrahidrofolat yang merupakan kofaktor esensial dalam sintesis asam nukleat. Resistensi terjadi ketika terjadi perubahan pada struktur molekul enzim yang berperan dalam proses sintesis asam folat sehingga sifat bakteriostatik dari sulfonamid dihambat dan bakteri dapat terus bermultiplikasi (Ugboko dan De, 2014).

d. Efflux antibiotik yang cepat

Mekanisme ini terjadi dengan memompa obat keluar setelah masuk ke dalam sel. Resistensi terhadap antibiotik sulfonamid dimediasi melalui sistem transpor yang mengeluarkan obat secara aktif dari sel (Ugboko dan De, 2014).

#### **2.4.1.2 Resistensi *Chromosome-mediated***

Resistensi melalui mekanisme ini terjadi karena terdapat mutasi genetik. Resistensi melalui mekanisme ini terdapat pada resistensi fluorokuinolon sebagai hasil dari penggunaan fluorokuinolon yang berlebih (Zaki dan Karande, 2011). Resistensi terhadap trimetoprim karena mutasi pada gen kromosom yang bertugas untuk mengkode enzim dihidrofolat reduktase untuk mereduksi dihidrofolat menjadi tertahidrofolat (Russell, 2013).

#### **2.4.2 Faktor Resistensi Antibiotik**

Terjadinya resistensi terhadap antibiotik dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Penggunaan antibiotik yang sering.

Penggunaan antibiotik yang sering akan menyebabkan bakteri mampu beradaptasi dan bertahan terhadap efek antibiotik sehingga dapat mengurangi efektifitas dari antibiotik dan meningkatkan resiko terjadinya resistensi dan diperlukannya mencari antibiotik lain yang masih sensitif terhadap bakteri tersebut.

2. Penggunaan antibiotik yang irasional

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik yang irasional, baik di rumah sakit maupun di puskesmas, merupakan faktor penting yang memudahkan berkembangnya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Penggunaan antibiotika secara benar dan rasional memang harus diberikan. Rasional di sini

maksudnya adalah penggunaan antibiotik yang sesuai dengan indikasi penyakit, dosis penggunaan, cara pemberian dan tetap memperhatikan efek sampingnya. Sehingga diharapkan masyarakat tidak berlebihan dalam menggunakan antibiotika sesuai dengan badan kesehatan dunia (WHO).

3. Penggunaan antibiotik baru yang berlebihan. Dengan munculnya kasus resistensi antibiotik, penelitian terus dilakukan untuk menemukan antibiotik baru yang sensitif untuk digunakan dalam terapi suatu penyakit. Apabila antibiotik baru digunakan secara berlebihan maka dapat kembali menimbulkan kasus resistensi. Berlebihan yang dimaksud adalah, penggunaan antibiotik yang melebihi maupun lebih sedikit dari dosis yang diberikan, menggunakan resep lama dalam mengobati penyakit dan langsung memberikan terapi antibiotik tanpa memeriksakannya ke dokter terlebih dahulu untuk mengetahui antibiotik apa yang cocok untuk digunakan dalam terapi.
4. Penggunaan antibiotik jangka panjang. Hal ini memberikan kesempatan bagi mikroba untuk beradaptasi pada mekanisme kerja antibiotik sehingga bakteri berkembang menjadi lebih resisten terhadap antibiotik yang digunakan (Gunawan, 2009)

#### **2.4.3 Resistensi *Salmonella typhi* terhadap Antibiotik**

Kasus terjadinya resistensi terhadap antibiotik pada demam tifoid meningkat setiap tahunnya. Penelitian yang dilakukan di bagian anak

RSUD Ulin Banjarmasin menunjukkan bahwa resistensi terhadap antibiotik yang tercantum pada Tabel 1.

**Tabel 1** Data Resistensi Antibiotik terhadap *Salmonella typhi* di Bangsal Anak RSUD Ulin Banjarmasin (Hartoyo, Yunanto dan Budiarti, 2006)

Jenis Antibiotik	Sensitif	Intermediate	Resisten
Ampisilin	34%	10%	56%
Amoksisilin	28%	6%	66%
Asam Nalidiksat	66%	10%	24%
Kloramfenikol	46%	29%	25%
Sefiksim	79%	14%	7%
Azitromisin	79%	21%	-
Kotrimoksazol	66%	-	34%
Siprofloksasin	84%	2%	14%

Penelitian yang sama dilakukan secara *in vitro* mengenai tiga jenis antibiotik (kloramfenikol, amoksisilin, dan kotrimoksazol) terhadap *Salmonella typhi* di RSUD Ulin Banjarmasin pada tahun 2012 dimana didapatkan dari 20 isolat positif dari total 37 sampel darah pasien, diperoleh data resistensi terhadap antibiotik yang tercantum pada Tabel 2.

**Tabel 2** Persentase Resistensi Antibiotik terhadap *Salmonella typhi* di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2012 (Juwita, Hartoyo dan Budiarti, 2013)

Antibiotik	Persentase Hasil Uji Sensitivitas		
	Sensitif	Intermediate	Resisten
Kloramfenikol	65% (13)	25% (5)	10% (2)
Amoksisilin	15% (3)	0% (0)	85% (17)
Kotrimoksazol	80% (16)	0% (0)	20% (4)

Meningkatnya angka resistensi terhadap antibiotik merupakan masalah penting terutama di sarana pelayanan kesehatan. Bakteri yang resisten

terhadap antibiotik dapat memperburuk penyakit, mengancam jiwa, dan mempersulit terapi karena terbatasnya pilihan terapi. Isolat yang resisten terhadap satu atau dua jenis antibiotik disebut sebagai *Multidrug Resistant (MDR)* (Mulvey dan Simor, 2009; Crump dan Mintz, 2010).

#### **2.4.4 Uji Resistensi Antibiotik**

Untuk menguji resistensi bakteri terhadap antibiotik terdapat beberapa metode. Setiap metode memiliki keuntungan dan kelemahan terseendiri, tetapi uji resistensi memiliki satu tujuan yang sama, yaitu menyediakan prediksi yang dapat dipercaya mengenai apakah infeksi yang disebabkan oleh bakteri isolat akan memberikan respon terhadap terapi farmakologi yang akan diberikan. Beberapa metode untuk uji resistensi bakteri adalah sebagai berikut:

##### **2.4.4.1 Metode Dilusi**

Metode dilusi digunakan untuk menentukan kadar hambat minimum (KHM) dan kadar bunuh minimal (KBM) dari antibiotik. Prinsip metode ini adalah menggunakan satu seri tabung reaksi yang diisi media cair dan sejumlah tertentu sel mikroba yang diuji. Setelah itu masing-masing diuji dengan obat yang telah diencerkan secara serial. Tabung reaksi kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 18-24 jam dan diamati tingkat kekeruhan pada tabung. Konsentrasi terendah obat pada tabung ditunjukkan dengan tabung reaksi yang masih jernih

(tidak ada pertumbuhan mikroba) adalah tingkat KHM dari obat. Sementara konsentrasi terendah obat pada biakan padat yang ditunjukkan dengan tidak adanya pertumbuhan koloni mikroba adalah KBM obat tersebut (Michigan State University, 2011).

#### **2.4.4.2 Metode *Disk Diffusion***

Metode ini menggunakan agar Mueller-Hinton yang sudah terdapat isolat yang diinginkan yang telah didilusi pada konsentrasi terstandar ( $1-2 \times 10^8$  cfu/ml). Kemudian ditempelkan disk antibiotik pada medium tersebut dan diinkubasi selama 24 jam dan diamati zona jernih di sekitar disk antibiotik. Zona jernih di sekitar antibiotik disebut zona inhibisi dimana zona ini adalah konsentrasi minimum antibiotik yang cukup untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Zona ini diukur dengan satuan milimeter (mm) dan dibandingkan dengan standar interpretasi untuk isolat yang digunakan (Jorgensen dan Ferraro, 2009). Metode *disk diffusion* Kirby-Bauer dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 2** Metode *Disk Diffusion* Kirby-Bauer (Michigan State University, 2011)

Interpretasi hasil diameter zona hambat antibiotik yang digunakan untuk terapi demam tifoid pada anak terhadap bakteri golongan Enterobacteriaceae tercantum pada Tabel 3.

**Tabel 3** Interpretasi Hasil Diameter Zona Hambat terhadap Antibiotik (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2013; Patel *et al.*, 2013)

Jenis Antibiotik	Interpretasi Hasil Diameter Zona Hambat (mm)		
	Sensitif	Intermediate	Resisten
Amoksisilin	$\geq 17$	14-16	$\leq 13$
Ampisilin	$\geq 17$	14-16	$\leq 13$
Seftriakson	$\geq 23$	20-22	$\leq 19$
Sefiksime	$\geq 19$	16-18	$\leq 15$

#### 2.4.4.1 Metode *E-Test*

Menggunakan test strip yang telah mengandung konsentrasi antibiotik yang semakin menurun dan juga terdapat skala numerik yang menunjukkan konsentrasi antibiotik didalamnya. Metode ini memberikan kemudahan, akan tetapi dibutuhkan strip yang

berbeda untuk setiap antibiotik sehingga harga dari pemeriksaan ini lumayan tinggi (Jorgensen dan Ferraro, 2009).

#### **2.4.4.2 Automated Antimicrobial Susceptibility Testing**

Metode ini menggunakan alat yang secara otomatis akan menginokulasi, membaca, dan menginterpretasikan hasil dengan cepat. Akan tetapi, kelemahan dari penggunaan metode ini terdapat pada biaya yang mahal (Michigan State University, 2011).

#### **2.4.4.3 Metode Mechanism Spesific**

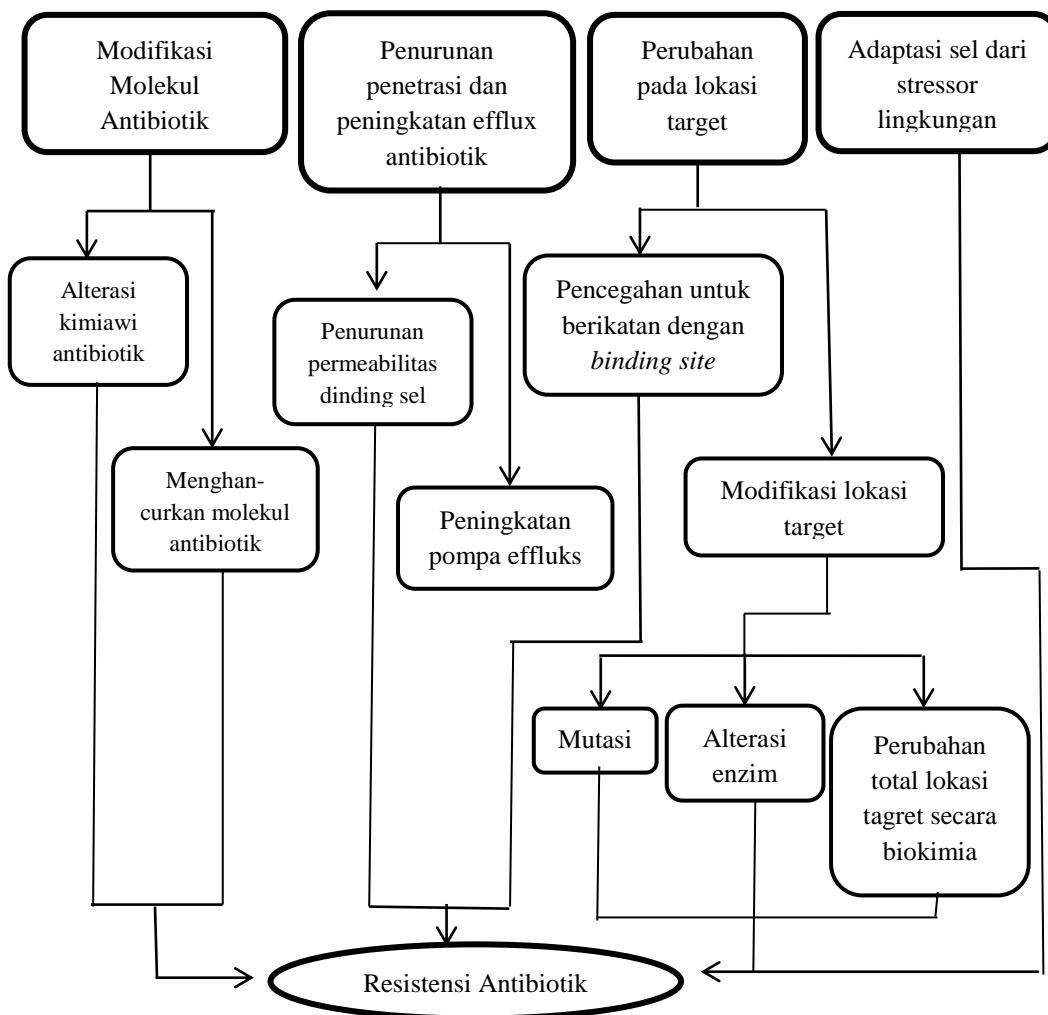
Metode ini berdasarkan kepada mendeteksi resistensi melalui mekanisme yang bersangkutan. Contoh pada resistensi kloramfenikol, tes ini akan mendeteksi enzim yang memodifikasi kloramfenikol yaitu kloramfenikol asetyltransferase (Michigan State University, 2011).

#### **2.4.4.4 Metode Genotipe**

Metode ini mendeteksi resistensi melalui gen pada bakteri yang menyebabkan resistensi karena tidak semua kasus resistensi berarti terapi yang tidak adekuat. Beberapa metode molekuler yang dapat mendeteksi resistensi adalah Polymerase Chain Reaction (PCR), hibridisasi DNA (Michigan State University, 2011; Patel *et al.*, 2013)

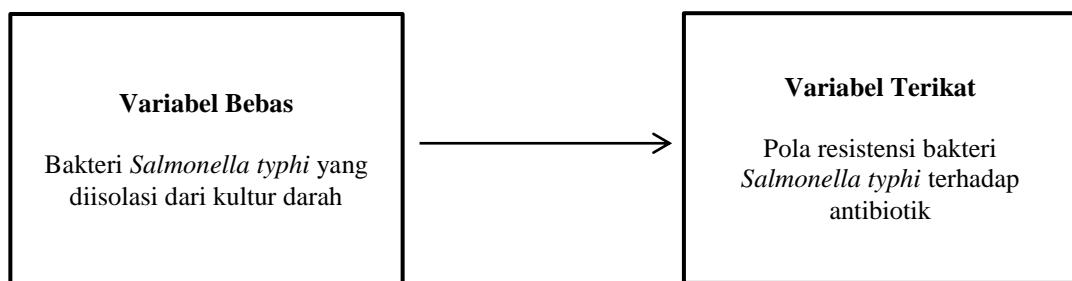
## 2.5 Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, resistensi bakteri *Salmonella typhi* terhadap antibiotik memiliki empat mekanisme utama. Dari teori tersebut dapat dibentuk kerangka teori:



**Gambar 3** Kerangka Teori (Ugboko dan De, 2014; Munita dan Arias, 2016)

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4 Kerangka Konsep

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3. 1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang bertujuan untuk mengidentifikasi pola resistensi bakteri *Salmonella typhi* terhadap beberapa jenis antibiotik. Uji resistensi antibiotik ini dilakukan menggunakan metode *disk diffusion* Kirby-Bauer. Disk antibiotik diletakkan pada media kultur dan diukur besar zona hambat antibiotik terhadap bakteri.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian akan dibagi menjadi dua tahap yaitu pengumpulan sampel dan pemeriksaan dan laboratorium. Pengumpulan sampel akan dilaksanakan di 3 puskesmas di daerah Bandar Lampung, yaitu Puskesmas Rajabasa Indah, Sukaraja, dan Kampung Sawah. Tahap selanjutnya dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian akan dilaksanakan pada periode bulan Februari 2018 – Maret 2018.

## **3.3 Subjek Penelitian**

### **3.3.1 Populasi dan Sampel Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah pasien anak usia 5-15 tahun suspek demam tifoid berdasarkan hasil anamnesis.

#### **3.3.1.1 Kriteria Inklusi**

1. Pasien anak suspek demam tifoid berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik.
2. Keluarga pasien maupun wali bersedia untuk mengikuti penelitian ini.

#### **3.3.1.2 Kriteria Ekslusi**

1. Pasien anak berusia kurang dari 5 tahun dan lebih dari 15 tahun.
2. Pasien anak dengan penyebab demam selain demam tifoid.
3. Pasien anak dengan demam tifoid rekurens.

### **3.3.2 Teknik Pengambilan Sampel**

Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampel berupa *consecutive sampling*. Pengambilan sampel dilakukan apabila ditemukan pasien anak yang memenuhi kriteria penelitian dan dimasukkan ke dalam penelitian hingga memenuhi jumlah sampel yang dibutuhkan.

### 3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel penelitian ditentukan menggunakan rumus untuk deskriptif kategorik karena desain penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif dan skala yang digunakan adalah skala kategorik karena penelitian bertujuan untuk melihat pola resistensi bakteri *Salmonella typhi* terhadap antibiotik

Rumus besar sampel yang akan digunakan adalah (Dahlan, 2013):

$$n = \frac{Z\alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Keterangan:

n = jumlah sampel minimal

Z $\alpha$  = derivat baku alpha, dengan nilai =5%, maka Z $\alpha$ =1,96

p = proporsi (Lugito & Cucunawangsih, 2017)

q = 1-p

d = presisi (10%)

Maka perhitungan besar sampel yang digunakan adalah:

$$n = \frac{(1,96)^2(0,14)(0,86)}{(0,1)^2}$$

$$n = 46,2$$

Besar sampel yang akan digunakan adalah 46,2, dibulatkan menjadi 46 sampel.

### **3.4 Identifikasi Variabel**

Pada penelitian ini digunakan beberapa variabel yang akan digunakan dalam penelitian dan terbagi menjadi beberapa bagian, yaitu, variabel independen dan variabel dependen.

#### **3.4.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah disk antibiotik yang terdiri atas amoksisilin, ampisilin, seftriakson dan sefiksim (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2013)

#### **3.4.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah zona hambat dari uji kepekaaan dengan metode *disk diffusion* Kirby-Bauer

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel 4** Definisi Operasional Penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Zona hambat antibiotik terhadap bakteri <i>Salmonella typhi</i> (Variabel terikat)	Daya hambat antibiotik terhadap bakteri <i>Salmonella typhi</i> yang didapatkan dari kultur darah pasien anak positif demam tifoid.	Jangka sorong	Metode difusi cakram Kirby-Bauer	Zona Hambat: 1. Sensitif Menunjukkan antibiotik masih dapat membunuh bakteri 2. Intermediate Menunjukkan antibiotik dapat menghambat pertumbuhan bakteri. 3. Resisten Menunjukkan bakteri tidak terpengaruh terhadap antibiotik	Kategorik
Disk Antibiotik (Variabel Bebas)	Cakram antibiotik dengan kandungan konsentrasi yang telah diketahui.	Buku panduan CLSI 2015	Melihat kandungan konsentrasi yang tertera pada cakram antibiotik	1. Amoksisilin 30 µg 2. Ampisilin 10 µg 3. Seftriakson 30 µg 4. Sefiksim 5 µg	Kategorik

### 3.6 Prosedur Penelitian

#### 3.6.1 Alat dan bahan

##### 3.6.1.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah rak dan tabung reaksi, *handscoons*, masker, mikroskop, pipet mikro, ose, cawan

petri, bunsen, jangka sorong, pinset steril, kapas lidi steril, timbangan analitik, batang pengaduk, *autoclave*, inkubator.

### **3.6.1.2 Bahan Penelitian**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah darah 3 ml untuk pasien anak, Disk Amoksisin 30 µg, disk Ampisilin 10 µg, disk Seftriakson 30 µg, dan disk Sefiksim 5 µg, suspensi koloni 0,5 standar Mc Farland, media kultur Mac Conkey sebagai media kultur bakteri gram negatif *Salmonella typhi*, Mueller-Hinton Agar sebagai media untuk mengukur diameter zona hambat antibiotik (Choudhary *et al.*, 2013; Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2013; Patel *et al.*, 2013).

## **3.6.2 Tahap Persiapan**

### **3.6.2.1 Pengambilan Sampel**

Mengambil dari darah pasien anak suspek demam tifoid berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik sebanyak 3 ml dan dimasukkan ke dalam tabung EDTA. Kemudian sampel dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan menggunakan *cooler box*.

### **3.6.2.2.Sterilisasi Alat**

Sterilisasi adalah tindakan untuk membersihkan alat atau media dari jasad renik. Mensterilkan alat-alat yang akan digunakan dengan dicuci lalu dikeringkan. Kemudian cawan petri yang akan digunakan dibungkus menggunakan kertas perkamen.

Sedangkan alat-alat gelas seperti tabung reaksi ditutup dengan kapas lalu dibalut dengan kassa dan kemudian dibungkus menggunakan kertas perkamen. Kemudian seluruh alat disterilisasi menggunakan *autoclave* pada suhu 120°C selama 20 menit. Alat-alat tersebut kemudian ditunggu hingga mencapai suhu kamar dan kering. Ose disterilisasi dengan dibakar pada nyala api lampu bunsen hingga merah berpijar, dimulai dari pangkal kawat hingga ke ujung ose (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

### **3.6.3 Pembuatan Larutan Mc Farland**

Membuat larutan Mc Farland dengan mencampurkan 0,5 ml 1,175% BaCl<sub>2</sub> 2 H<sub>2</sub>O dengan 99,5 ml larutan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1% hingga volume akhir menjadi 100 ml dan kemudian dikocok hingga larutan homogen (Sood *et al.*, 2011).

### **3.6.4 Pembuatan Suspensi Bakteri**

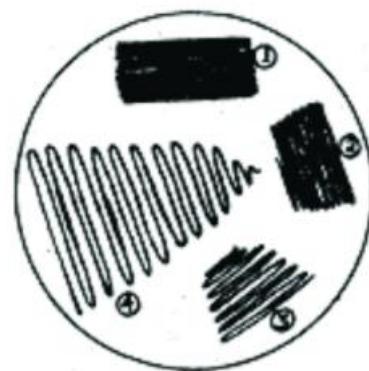
Membuat suspensi bakteri *Salmonella typhi* dengan memasukkan 2 ose bakteri ke dalam NaCl fisiologis ke dalam tabung reaksi steril untuk mendapatkan bakteri sebanyak 10<sup>8</sup> CFU/ml. Kemudian menghomogenkan suspensi bakteri dengan vortex dan membandingkan hasil dengan kekeruhan standar Mc Farland 0,5 (Sood *et al.*, 2011).

### **3.6.5 Identifikasi Bakteri Uji**

Mengidentifikasi bakteri yang akan diuji dengan proses pewarnaan gram dan tes biokimiawi sebagai berikut:

1. Kultur bakteri

Melakukan kultur bakteri pada agar Mac Conkey dengan mengambil sampe darah lalu mengoleskan sampel pada agar Mac Conkey dan Salmonella-Shigella. Kemudian sampel diinkubasi di inkubator pada suhu 37°C selama 24 jam.



**Gambar 5** Metode penanaman sampel pada agar (Indian Council of Medical Research, 2015).

## 2. Pewarnaan Gram

- a. Memberi tanda pada *object glass* yang akan digunakan, kemudian dibersihkan menggunakan alkohol 70% dan dipanaskan dengan api bunsen sehingga kotoran hilang.
- b. Memanaskan ose di atas pi bunsen hingga berwarna kemerahan, kemudian ditunggu hingga ose tidak terlalu panas
- c. Mengambil bakteri dengan menggunakan ose dan kemudian dioleskan di atas *object glass* secara tipis.
- d. Memfiksasi *object glass* dengan dipanaskan di atas api bunsen pada bagian *object glass* yang tidak dilapisi bakteri uji sebanyak 3 kali, kemudian ditunggu hingga dingin.

- e. Melapisi *object glass* yang terdapat bakteri menggunakan cairan kristal violet, kemudian ditunggu selama 30 detik lalu dicuci dengan akuades.
  - f. Meneteskan larutan iodin di atas *object glass* dan dibiarkan selama 1 menit, lalu dicuci dengan akuades.
  - g. Meneteskan *object glass* menggunakan etil alkohol 95% selama 30 detik untuk dekolorisasi, lalu dicuci dengan akuades untuk menghentikan proses tersebut
  - h. Meneteskan bakteri pada *object glass* dengan safranin selama 30 detik dan kemudian dicuci dengan akuades.
  - i. Mengamati bakteri menggunakan mikroskop. Bakteri berwarna ungu menandakan bakteri gram positif, sedangkan bakteri berwarna merah menandakan bakteri gram negatif (Becerra *et al.*, 2016).
3. Uji Biokimia Bakteri Gram Negatif

a. Uji Triple Sugar Iron Agar (TSIA)

Uji ini bertujuan untuk melihat kemampuan bakteri untuk menghasilkan gas, menghasilkan sulfur, dan memfermentasikan gula. Agar ini mengandung 3 jenis gula, yaitu glukosa, sukrosa, dan laktosa. Hasil positif menandakan bahwa bakteri memiliki kemampuan untuk memfermentasikan gula apabila terjadi perubahan warna dasar agar menjadi warna kuning. Jika bakteri dapat menghasilkan gas, hasil positif berupa terbentuknya gelembung udara pada bagian dasar. Hasil positif yang

menandakan bahwa bakteri dapat menghasilkan H<sub>2</sub>S ditandai dengan perubahan warna kehitaman pada goresan (Kismiyati, Yusuf and Kusdarwati, 2009).

b. Uji Simmon's Citrat Agar

Uji ini bertujuan untuk melihat kemampuan bakteri dengan menggunakan natrium sitrat sebagai sumber utama pertumbuhan dan metabolisme yang artinya timbul warna asam. Hasil negatif jika tidak didapatkan perubahan warna menjadi warna biru (Bisen, Debnath and Prasad, 2012).

c. Uji SIM (Sulfid Indol Motility)

Uji ini bertujuan untuk melihat kemampuan bakteri untuk bergerak. Hasil didapatkan positif jika terdapat pertumbuhan bakteri disekitar tusukan ose dan menyebar pada media SIM (Bisen, Debnath and Prasad, 2012).

### **3.6.6 Teknik Pembuatan Media Agar**

#### **3.6.6.1 Mac Conkey Agar**

Media agar Mac Conkey dibuat dengan menimbang 52 g agar Mac Conkey, kemudian dilarutkan dengan 1000 ml akuades, dan dipanaskan dengan menggunakan *hot plate stirrer* hingga mendidih dan homogen. Larutan kemudian disterilkan menggunakan *autoclave* dengan suhu 121°C selama 15 menit. Kemudian menuang larutan tersebut ke dalam cawan petri steril dan dibekukan di dalam refrigerator (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

### **3.6.6.2 Mueller Hinton Agar (MHA)**

Menimbang 9,5 gr Mueller Hinton Agar (MHA) 38 gr/l dengan komposisi medium (*Beef infusion* 300 gr, *Casamino Acid* 17,5 fr, *Starch* 1,5 gr, dan agar), kemudian melarutkan larutan ke dalam 250 ml aquades dan dipanaskan hingga mendidih, kemudian disterilkan dengan autoklaf selama 20 menit dengan tekanan udara 1 atm dan suhu 120°C. Media MHA yang sudah steril kemudian didiamkan hingga kisaran suhu 50-60°C, kemudian menuangkan larutan ke dalam cawan petri steril (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

### **3.6.6.3 Salmonella Shigella Agar (SS)**

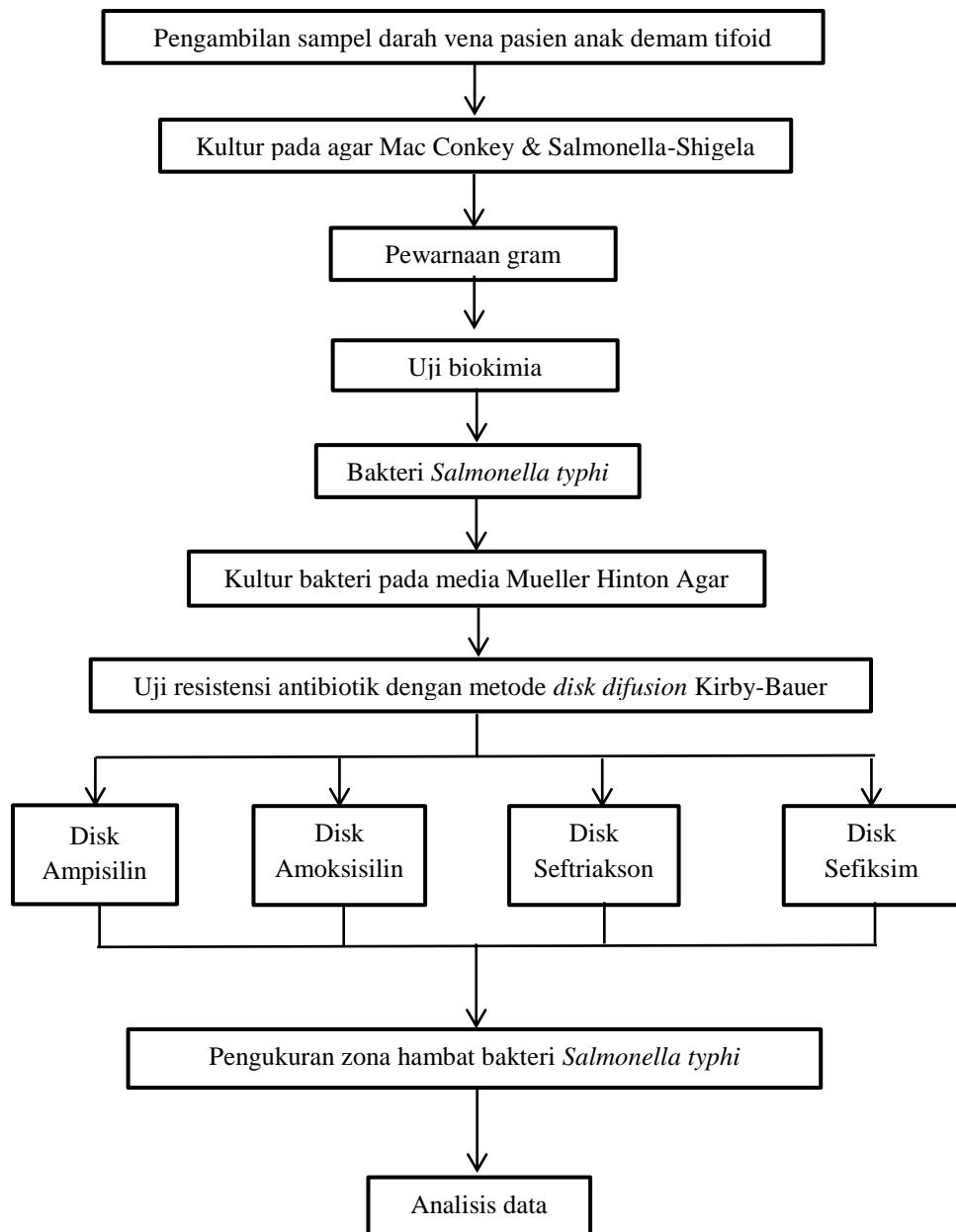
Menimbang sebanyak 6 gram Salmonella Shigella Agar (SSA) dilarutkan dalam 100 ml aquades, kemudian diaduk sampai larut dan dipanaskan hingga mendidih, dan disterilkan selama 15 menit di autoklaf dengan tekanan udara 1 atm dan suhu 121°C. Hasil kultur *Salmonella typhi* pada media SSA berupa koloni transparan dengan titik hitam ditengahnya (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

## **3.6.7 Uji Pola Resistensi Bakteri *Salmonella typhi* terhadap Antibiotik**

- a. Mengambil suspensi bakteri menggunakan kapas lidi steril dan kemudian ditanamkan pada media Muller Hinton Agar dengan mengoleskan suspensi bakteri secara pada permukaan media.

- 
- 
- 
- b. Meletakkan disk antibiotik perlahan di atas kultur bakteri pada Mueller Hinton Agar dan ditekan perlahan dengan pinset agar lebih menempel pada kultur bakteri. Jarak antar disk antibiotik 24 mm, sedangkan jarak disk antibiotik dengan tepi cawan petri adalah 15 mm. Biakan kemudian diinkubasi di inkubator selama 24 jam pada suhu 37°C.
- c. Setelah inkubasi, mengukur diameter daerah hambat antibiotik terhadap tabel standar sehingga didapatkan hasil berupa kategori sensitif (S), intermediate (I), dan resisten (R) terhadap antibiotik.
- d. Percobaan yang sama dilakukan kembali pada sampel lain (Patel, *et al.*, 2013).

### 3.7 Alur Penelitian



**Gambar 6** Alur Penelitian.

### **3.8 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah diterima oleh bagian *Ethical Clearence* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan Nomor Y587/UN26.8/DL/2017.

### **3.9 Penyajian dan Analisis Data**

Data awal disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis dengan analisis univariat untuk melihat pola kepekaan *Salmonella typhi* terhadap masing-masing antibiotik.

## **BAB 5** **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat dibuat kesimpulan sebagai berikut:

1. Isolat *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid yang diidentifikasi dari darah pasien anak suspek demam tifoid telah mengalami resistensi terhadap antibiotik amoksisilin, ampisilin, seftiakson dan sefiksim.

### **5.2 Saran**

- a. Untuk fasilitas pelayanan kesehatan
  1. Dapat dilakukan uji rutin untuk resistensi antibiotik di puskesmas tersebut agar dapat melihat antibiotik yang telah resisten dan dapat mulai menggunakan antibiotik yang masih tergolong sensitif untuk terapi.
- b. Untuk peneliti selanjutnya
  1. Menggunakan jenis antibiotik yang lebih banyak sehingga semakin banyak antibiotik pembanding yang digunakan.
  2. Dilakukan pada puskesmas di daerah lain agar dapat mencakup daerah yang lebih luas dan dapat dibandingkan hasil resistensi antibiotiknya.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Alam A. 2011. Pola resistensi Salmonella enterica serotype typhi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS Tahun 2006-2010. Sari Pediatri. 12(5):296-301.
- Becerra SC, Daniel CR, Carlos JS, Robert JC, David MB. 2016. An optimized staining technique for the detection of gram positive and gram negative bacteria within tissue. BioMed Central research notes. 9:1-10.
- Bisen PS, Mousumi D, and Godavarthi BKSP. 2012. Microbes: concepts and applications. Edisi ke-1. New Jersey: Wiley-Blackwell.
- Brooks GF, Karen CC, Janet SB, Stephen AS, Timothy AM. 2013. Jawetz, melnick, & adelberg's medical microbiology. Edisi ke-26. New York: McGraw-Lange.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Antibiotic resistance threats in the united states. Antimicrobial Resistance. Georgia: CDC.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Preparation of media and reagents [Manual Laboratorium] [Diakses 22 Agustus 2017]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/annex-prep-media-reagents.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Notifiable diseases and mortality tables [Laporan Mingguan] [Diakses 14 Maret 2017]. Tersedia dari:  
[https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6609md.htm?s\\_cid=mm6609md\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6609md.htm?s_cid=mm6609md_w).
- Choudhary A, Ram G, Nambi PS, Ramasubramanian V, Ghafur KA, Thirunarayan MA. 2013. Antimicrobial susceptibility of salmonella enterica serovars in a tertiary care hospital in southern india. The Indian Journal of Medical Research [Jurnal Online] [Diakses pada: 7 September 2017]. Tersedia dari: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724263/?report=reader#\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724263/?report=reader#_ffn_sectitle).
- Crump JA dan Eric DM. 2010. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. clinical infectious diseases. 50(2):241-6.

- Dahlan MS. 2013. Besar sampel dan cara pengambilan sampel. Edisi ke-2. Jakarta: Salemba Medika.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009. Pedoman instalasi pusat sterilisasi (central sterile supply department/ CSSD) di rumah sakit. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan RI. 2009. Riset kesehatan dasar provinsi lampung tahun 2007. Jakarta.
- Devrim I, Ergünay K, Kara A, Tezer H, Yiğitkani I, Bülent CA, *et al*. 2008. The comparison of cultures, widal agglutination test and polymerase chain reaction as a diagnostic tool in typhoid fever. Central European Journal of Medicine. 3(4):470-4.
- Gunawan SG. 2009. Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-5. Jakarta: Jakarta UI Press.
- Haque A, Haque A, Sarwar Y dan Ali A. 2005. Identification of drug resistance genes in clinical isolates of salmonella typhi for development of diagnostic multiplex pcr. Journal of Medicine (Cincinnati). 21(4):3-8.
- Hartoyo E, Ari Y, Lia B. 2006. Uji sensitivitas salmonella typhi terhadap berbagai antibiotik di bagian anak RSUD ULIN banjarmasin banjarmasin. Sari Pediatri.
- Hatta M. dan Ratnawati. 2008. Enteric fever in endemic areas of indonesia: an increasing problem of resistance. Journal of Infection in Developing Countries. 2(4).
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2013. Pelayanan kesehatan anak di rumah sakit. Kesehatan(2):131-2. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Indian Council of Medical Research. 2015. Standard operative procedures bacteriology - antimicrobial resistance surveillance and research network. New Delhi: Division of Publication and Information.
- Jean BP, Franklin RC, George ME, Stephen GJ, James SL, Brandi L, *et al*. 2013. M100-S23 Performance standards for antimicrobial 26th edition. Kansas: CLSI.
- Jorgensen JH dan Ferraro MJ. 2009. Antimicrobial susceptibility testing : a review of general principles and contemporary practices. Medical microbiology. 49:1749-55.
- Jose MM dan Cesar AA. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. HHS Public Access. 8(5):583-92.
- Juwita S, Hartoyo E dan Budiarti LY. 2013. Pola sensitivitas in vitro salmonella typhi terhadap antibiotik kloramfenikol, amoksisilin, dan kotrimiksazol. Berkala Kedokteran. 9(1):21-9.

- Kaur J dan Jain SK. 2012. Role of antigens and virulence factors of salmonella enterica serovar typhi in its pathogenesis. Microbiological Research. Elsevier GmbH. 167(4):199–210.
- Kelanit RS, Runtuboi DYP dan Gunaedi T. 2016. Uji resistensi antibiotik dan deteksi gen plasmid IncHII salmonella typhi isolat jayapura. Jurnal Biologi Papua. 8(1):48–56.
- Kementrian Kesehatan. 2008. Riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2007. Laporan Nasional 2007.1–384.
- Khan R, Barira I, Mohd A, Shazi S, Anis A, Manazir SA, *et al.* 2009. Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. Molecules. 14(2):586-97.
- Kismiyati SS, Yusuf RWN, Rahayu K. 2009. Isolation and identification gram negative bacteria. Jurnal Ilmiah Perikanan dan Kelautan. 1(2):129-34.
- Kundera IN dan Santoso S. 2014. Ekspresi protein ADHF36 strain salmonella typhi dari beberapa daerah di indonesia. Jurnal Kedokteran Hewan. 8(1):12-7.
- Lugito NPH & Cucunawangsih. 2017. Antimicrobial resistance of salmonella enterica serovars typhi and paratyphi isolates from a general hospital in karawaci, tangerang, indonesia: a five-year review. International Journal of Microbiology(2017):3.
- Meilisa .2009. Uji aktivitas anti bakteri dan formulasi dalam sediaan kapsul dari ekstrak etanol rimpang tumbuhan temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza, Roxb*) terhadap beberapa bakteri. Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
- Michigan State University. 2011. Antimicrobial resistance learning site (AMRLS). Pharmacology Module Online.
- Mulyana Y. 2007. Sensitivity of *Salmonella* sp . as causative of typhoid fever to several antibiotics a immanuel hospital bandung, Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.
- Mulvey MR dan Simor AE. 2009. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be?. CMAJ. 180(4):408-15.
- Munita JM dan Arias CA. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. HHS Public Access. 8(5):583-92.
- Nelwan R. 2012. Tata laksana terkini demam tifoid. Cermin Dunia Kedokteran, 39(4):247–250.
- Nelwan R, Khie CL, Suharyo H, Eddie S, Hadi Y, Primal S, *et al.* 2013. A single blind comparative randomized non-inferior multicenter study for efficacy and safety of levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of

- uncomplicated typhoid fever. *Advances in Microbiology*. 3(March):122-7.
- Nester EW, Denise GA, Roberts CE, Martha TN. 2012. *Microbiology: a human perspective*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill.
- Nugroho AE. 2012. Farmokologi obat-obat penting dalam pembelajaran ilmu farmasi dan dunia Kesehatan. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Ochiai RL, Camilo JA, Holliday D, Carolina M, Dong B, Sujit KB, et al. 2008. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bulletin of the World Health Organization*. 86(4):260-8.
- Ochiai RL, Camilo JA, Magdarina A, Sujit KB, Zulfiqar AB, Canh GD, et al. 2007. The use of typhoid vaccines in Asia: the DOMI experience. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 45 Suppl 1(Suppl 1):34-8.
- Patel JB, Franklin RC, George ME, Stephen GJ, James SL, Brandi L, et al. 2013. M100-S23 performance standards for antimicrobial. Edisi ke-26. Kansas: CLSI.
- Paul UK dan Bandyopadhyay A. 2017. Typhoid fever : a review. *International Journal of Advances in Medicine*. 4(2):300-6.
- Purba IE. Toni W. Naning N. Stephen N. Nyoman K. 2016. Program pengendalian demam tifoid di indonesia: tantangan dan peluang. *Media Litbangkes*, 26(September):99–108.
- Rampengan NH. 2013. Antibiotik terapi demam tifoid tanpa komplikasi pada anak. *Sari Pediatri*. 14(5):271-6.
- Russell H. 2013. *Pharmaceutical microbiology*. New Jersey:Wiley-Blackwell.
- Sood S, Singhal S, Bhat R, Kumar A. 2011. Inoculum preparation. Edisi ke-2. *Comprehensive Biotechnology*. Elsevier B.V.
- Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi FK UI. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran*. Tangerang: Binarupa Aksara Publisher.
- Suswati I dan Juniarti A. 2009. Sensitivitas salmonella typhi terhadap kloramfenikol dan seftriakson di RSUD Dr . Soetomo Surabaya dan di RSUD Dr . Saiful Anwar Malang tahun 2008-2009. *Publikasi Ilmiah Universitas Muhammadiyah Malang*. 3(1):27–32.
- Ugboko H. dan De N. 2014. Review article mechanisms of antibiotic resistance in salmonella typhi. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 3(12):461-76.

- Upadhyay R, Millind YR, Muruganathan A, Mangesh T, Deepak A, Banka NH, *et al.* 2015. API recommendations for the management of typhoid fever. Journal of Association of Physicians of India.77-96
- Wasfy MO, Padmini S, Girgis FY, Luby SP, Hoekstra RM, Anwer M, *et al.* 2006. Population-based surveillance of typhoid fever in Egypt. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 74(1):114-9.
- World Health Organization. 2011. Guidelines for the management of typhoid fever. July. p. 6.
- Zaki SA dan Karande S. 2011. Multidrug-resistant typhoid fever: a review. Journal of Infection in Developing Countries. 5(5):324-37.
- Zhang XL, Jeza VT dan Pan Q. 2008. *Salmonella typhi*: from a human pathogen to a vaccine vector. Cellular & molecular immunology. 5(2):91-7.