

Masalah *Multi Drug Resistance* pada Demam Tifoid Anak

Sri Rezeki Hadinegoro

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

PENDAHULUAN

Demam tifoid termasuk salah satu jenis penyakit infeksi bakteri yang banyak ditemukan di negara kita, baik pada dewasa maupun anak. Demam tifoid pada anak terbanyak terjadi pada umur 5 tahun atau lebih dan mempunyai manifestasi klinis ringan. Makin muda umur anak, gejala klinis demam tifoid makin tidak khas. Perbedaan lain antara demam tifoid pada anak dan dewasa adalah mortalitas demam tifoid pada anak lebih rendah bila dibandingkan dengan dewasa. Risiko terjadinya komplikasi fatal terutama dijumpai pada anak besar dengan manifestasi klinis berat, menyerupai kasus dewasa. Pada lima tahun terakhir ini, para klinisi di beberapa negara mengamati adanya kasus demam tifoid anak yang berat bahkan fatal, yang ternyata disebabkan oleh *strain Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap antibiotik yang lazim dipergunakan untuk pengobatan demam tifoid.⁽¹⁾ *Strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap 2 atau lebih jenis antibiotik yang lazim dipergunakan yaitu ampicilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol dinamai *strain multi drug resistance (MDR) Salmonella typhi*.^(1,2) Dengan ditemukannya MDR *Salmonella typhi*, maka pemilihan antibiotik yang tepat akan menjadi masalah, termasuk kendala biaya.

Dalam makalah ini dibahas mengenai MDR *strain Salmonella typhi* di beberapa negara, serta laporan resistensi *Salmonella typhi* di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo.

DASAR RESISTENSI MIKROBA

Paul Ehrlich pada akhir Perang Dunia II menulis dengan kata-kata sederhana, bahwa keberhasilan pengobatan antibiotik ditentukan oleh interaksi obat dengan mikroorganisme patogen; oleh karena itu, kualitas anti-mikroba dinilai berdasarkan afinitas antara obat dengan reseptor yang terdapat pada mikroorganisme.

Sekali terjadi ikatan antara mikroorganisme dengan obat, maka daya toksis yang dimiliki oleh obat tersebut mampu menghancurkan mikroorganisme. Pernyataan Paul Ehrlich ini ternyata sampai saat ini masih relevan, hanya ilmu pengetahuan telah mampu mengungkapkan dengan kata-kata yang lebih tepat dan rinci⁽⁴⁾.

Shulman CW dkk⁽³⁾ mengemukakan bahwa interaksi antara obat dengan mikroba patogen diawali oleh proses transport aktif antibiotik ke dalam sel, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi antibiotik bebas intraselular, selanjutnya diikuti oleh proses transport pasif dengan enzim atau komponen sub-selular mikroba.

Pada keadaan tertentu, apabila interaksi antara obat dengan mikroba kurang baik atau tidak terjadi sama sekali; maka dikatakan bahwa antibiotik tersebut telah resisten terhadap mikroba tertentu. Melihat dasar interaksi obat dengan mikroba seperti diterangkan di atas, maka sesungguhnya resistensi merupakan terminologi biokimiawi. Resistensi antibiotik dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu, terjadi sebelum antibiotik bereaksi dengan sel pejamu atau sebagai komplikasi yang timbul selama pengobatan.

Terdapat 4 jalur mekanisme resistensi antibiotik, yaitu penurunan permeabilitas terhadap antibiotik, adanya proses enzimatis, modifikasi letak reseptor obat, dan peningkatan sintesis metabolit antagonis terhadap antibiotik.⁽³⁾

1) Perubahan permeabilitas

Antibiotik tidak dapat mencapai lokasi target yang dikehendaki. Keadaan ini berhubungan dengan penurunan permeabilitas dinding mikroorganisme terhadap antibiotik. Perubahan permeabilitas berhubungan dengan perubahan reseptor permukaan sel sehingga antibiotik kehilangan kemampuan untuk melakukan transportasi aktif guna melewati membran sel, dan akhirnya terjadi perubahan struktur dinding sel yang tidak

Dipresentasikan pada Siang Klinik : "Pandangan Baru Pengobatan Demam Tifoid." Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM, Jakarta 14 Oktober 1998.

spesifik. Sebagai contoh mekanisme ini terjadi pada Gram negatif. Bakteri Gram negatif mempunyai lapisan lipid pada membran luar dinding sel, membran luar tersebut terdiri dari protein porin yang berbentuk saluran, penuh berisi air. Perubahan yang terjadi pada porin akan menyebabkan penurunan permeabilitas terhadap antibiotik tertentu, misalnya golongan beta laktam.

2) Proses inaktivasi oleh enzim

Organisme patogen memacu terjadinya mekanisme biokimia, melalui proses enzimatis yang berperan mengurangi atau mengeliminasi antibiotik. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, terjadi peningkatan aktifitas enzim atau terjadi mekanisme baru sehingga obat menjadi tidak aktif. Contoh, adanya b-laktamase menyebabkan penisilin dan sefalosporin menjadi in-aktif, enzim asetilase menyebabkan golongan aminoglikosid tidak aktif melalui mekanisme fosforilasi, adenilasi, atau asetilasi. Modifikasi biokimia antibiotik oleh enzim bakteri merupakan suatu masalah yang sangat serius dalam pengobatan antibiotik dan kemoterapi.

3) Modifikasi lokasi reseptor sel target

Melalui mekanisme biokimiawi yang menyebabkan ikatan antara antibiotik dengan mikroorganisme tidak berlangsung lama, interaksi antara obat dengan sel target tidak terjadi. Pada mikroorganisme yang telah mengalami mutasi, perubahan biokimiawi ini terjadi selama fase pengobatan pasien. Contoh, resistensi yang terjadi pada pengobatan eritromisin, klindamisin, dan streptomisin.

4) Peningkatan sintesis metabolit yang bersifat antagonis

Peningkatan kemampuan mikroba untuk membuat zat metabolit esensial yang bersifat antagonis terhadap antibiotik, dapat memutuskan kerja antibiotik. Sebagai contoh terjadinya resistensi terhadap kloramfenikol, trimetropim disebabkan oleh plasmid mediated.

Sampai saat ini baru diketahui empat faktor tersebut di atas yang dapat memutuskan kerja antibiotik, yang selanjutnya dapat menyebabkan resistensi; masih terdapat faktor fisiologi dari mikroorganisme, tetapi hanya sedikit berpengaruh yaitu replikasi genetik sel (*transcription, translocation*).

RESISTENSI SALMONELLA TYPHI

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* untuk infeksi Salmonella. Kemampuan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid telah diakui berdasarkan efektifitasnya terhadap *Salmonella typhi* di samping harga obat relatif murah. Setelah kloramfenikol bertahan sekitar 25 tahun, dilaporkan oleh beberapa peneliti di berbagai negara adanya *strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol⁽⁴⁾. Peneliti India melaporkan adanya kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol pada tahun 1970, sedangkan di Mexico pertama kali dilaporkan pada tahun 1972. Resistensi tersebut ternyata diikuti oleh adanya resistensi *Salmonella typhi* terhadap obat-obat lain yang biasa dipergunakan untuk mengobati demam tifoid. Di negara berkembang, antibiotik yang tersedia untuk pengobatan demam tifoid adalah ampisilin, kloramfenikol, dan kotrimoksazol. Olarte dan Galindo melaporkan pertama kali adanya *strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap ampisilin dan kloramfenikol di Mexico tahun

1973.⁽⁵⁾ Pada saat itu kotrimoksazol baru ditemukan sebagai pengganti kloramfenikol untuk mengobati demam tifoid; tetapi, ternyata kotrimoksazol cepat menjadi resisten. Pada perkembangan resistensi *Salmonella typhi* selanjutnya, beberapa negara melaporkan adanya *strain Salmonella typhi* yang telah resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik utama untuk pengobatan demam tifoid yaitu kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin, dan kotrimoksazol (*multi-drug resistant = MDR Salmonella typhi*).^(1,4,5,6) Thailand (1984) merupakan negara yang pertama kali melaporkan adanya MDR pada demam tifoid anak, selanjutnya diikuti oleh negara lain.⁽⁵⁾

Penyebab terjadinya MDR pada demam tifoid diduga karena; (1) Pemakaian antibiotik yang berlebihan (*over-use*), (2) Penggunaan antibiotik yang salah (*mis-use*), dan (3) Pemberian antibiotik yang kurang tepat (*in-appropriate*), di samping (4) Adanya faktor intrinsik mikrobiologi yaitu *plasmid mediated*.⁽⁴⁾

Laporan mengenai MDR pada demam tifoid anak telah terjadi di China (1987), Pakistan (1988), India (1990), Bahrain (1990), Malaysia (1991), Vietnam, dan Mesir (1993).⁽⁶⁾ Girgis⁽⁷⁾ dari Mesir melaporkan pada tahun 1990-1993, telah terjadi MDR pada lebih dari 75% kasus demam tifoid pada anak. Di Pakistan^(4,6) sejak tahun 1988 telah pula dilaporkan adanya MDR terhadap *Salmonella typhi*, kejadian tersebut makin meningkat dari tahun ke tahun. Tahun 1995, secara *in-vitro* pada biakan *Salmonella typhi* ditemukan MDR pada 50% yang kemudian meningkat menjadi 78% pada tahun 1997. Angka kejadian MDR *strain Salmonella typhi* tampak pada tabel 1.

Tabel 1. Kejadian MDR terhadap *Salmonella typhi* pada Anak di beberapa negara.

Penulis	Negara	Tahun	Kejadian MDR (%)
Girgis	Mesir	1990-1993	75
		1996	85
Mirza SH	Pakistan	1994	77
Bhutta	Pakistan	1995	50
Memon IA	Pakistan	1997	78

PENGAMATAN RESISTENSI SALMONELLA TYPHI DI BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK RSCM

Melihat perkembangan MDR *strain Salmonella typhi*, yang begitu cepat di beberapa negara sehingga mengakibatkan mortalitas tifoid pada anak meningkat, maka telah dilakukan pengamatan resistensi *Salmonella typhi* pada anak yang didiagnosis secara klinis demam tifoid di Bagian Ilmu Kesehatan RSCM Jakarta.⁽⁸⁾ Penelitian dilakukan pada tahun 1990-1994. Selama waktu penelitian telah dirawat 645 orang anak dengan diagnosis klinis demam tifoid, 131 (20,3%) dikonfirmasi dengan biakan positif terhadap *Salmonella typhi*, dan 61 (9,5%) kasus diantaranya mempunyai hasil uji resistensi. Kelompok umur 59 tahun merupakan proporsi terbanyak (48,9%), sedangkan 18 (13,6%) kasus adalah kelompok balita, terdiri dari 60 (45,8%) anak laki-laki dan 71 (54,2%) anak perempuan.

Pengobatan lini pertama untuk demam tifoid di Bagian IKA FKUI/RSCM adalah kloramfenikol, bila ditemukan kontraindikasi misalnya jumlah leukosit kurang atau sama dengan 2000/ul atau adanya hipersensitivitas terhadap kloramfenikol, maka pilihan selanjutnya adalah kotrimoksazol. Peng-

obatan lini kedua adalah seftriakson intravena.⁽⁹⁾

Pada penelitian ini sebagian besar kasus telah mendapat pengobatan lini pertama, dengan tingkat kesembuhan klinis untuk kloramfenikol 82,9%, kotrimoksazol 62,5%, dan ampisilin 50% (hanya 2 kasus), sedangkan seftriakson 84%. Keterkaitan sensitifitas *in-vitro* dengan kesembuhan klinis (*in-vivo*) tidak selamanya searah. Dua puluh empat orang (39,3%) tidak menunjukkan kesesuaian antara hasil *in-vitro* dengan *in-vivo*. Terdapat 19 (31,1%) kasus secara *in-vitro* sensitif terhadap antibiotik tertentu ternyata gagal menurunkan demam, sebaliknya 5 (8,2%) kasus secara *in-vitro* resisten terhadap kloramfenikol dan 2 kasus terhadap seftriakson ternyata secara klinis sembuh. Enam orang yang tidak sembuh dengan pengobatan kloramfenikol, mendapat pengobatan antibiotik lain yaitu kotrimoksazol (2 orang) dan seftriakson (4 orang); sedangkan satu kasus yang tidak sembuh dalam pengobatan seftriakson mendapat kloramfenikol.

Tabel 2. Pola Resistensi Salmonella typhi pada 61 Biakan Darah Kasus Demam Tifoid Anak Bagian IKA FKUI/RSCM, 1990-1994.

Antibiotik	Sensitif (%)	Resisten (%)	Intermediate (%)
Ampisilin	96,6	3,4	0
Amoksisilin	96,0	2,0	2,0
Kloramfenikol	91,8	3,3	4,9
Kotrimoksazol	93,2	6,8	0
Seftriakson	91,9	0	8,1
Sefotaksim	89,6	0	10,4
Siprofloksasin	92,3	2,6	5,1
Aztreonam	81,8	15,2	3,0

Dari hasil penelitian ini tidak ada satu kasusnya yang resisten terhadap 2 atau lebih terhadap ampisilin, amoksisilin, kloramfenikol, maupun kotrimoksazol; maka dapat disimpulkan bahwa sampai saat ini di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM Jakarta belum ditemukan kasus MDR *strain* *Samonella typhi*.

STRATEGI PEMILIHAN ANTIBIOTIK

Melihat kenyataan di beberapa negara bahwa kasus MDR mempunyai gejala klinis yang berat, mortalitas yang tinggi, dan pada umumnya telah mendapat antibiotik sebelum dirawat, maka masalah yang timbul adalah jenis pengobatan apa yang sebaiknya diberikan kepada pasien tersebut.

Di samping ampisilin, dan kotrimoksazol (pengobatan lini pertama), terdapat antibiotik alternatif lain untuk pengobatan demam tifoid yaitu golongan sefalosporin generasi ketiga (seftriakson intravena), dan golongan fluoro-kuinolon. Di pihak lain, terdapat masalah dalam pengobatan demam tifoid pada anak.

(1) Sampai saat ini FDA tidak merekomendasikan kuinolon untuk pengobatan infeksi pada anak oleh karena kuinolon dapat menyebabkan artropati pada binatang percobaan. Kuinolon dapat diberikan pada anak apabila pada uji resistensi tidak ada antibiotik lain yang masih sensitif.⁽¹⁰⁾

(2) Harga seftriakson cukup mahal.

Akhir-akhir ini telah dilakukan beberapa uji klinis sefalosporin generasi ketiga oral (cefixime) untuk pengobatan demam tifoid.^(11,12,13) Uji klinis komparatif telah dilakukan

antara cefixime dengan kloramfenikol, seftriakson, maupun aztreonam. Memon dkk.⁽⁶⁾ melaporkan hasil yang ditinjau dari proporsi kesembuhan klinis, mikrobiologis, maupun kejadian relaps. Penurunan suhu pada kelompok cefixime (n=39) adalah 5,6 hari, sedangkan pada kelompok kloramfenikol (n=44) 4,4 hari. Tampaknya, bila salmonela masih sensitif terhadap kloramfenikol demam akan turun lebih cepat, tetapi bila ditinjau mengenai kesembuhannya, kelompok cefixime sembuh 95% sedangkan kelompok kloramfenikol 30%. Melihat hasil penelitian tersebut di atas, tampaknya di negara yang telah banyak ditemukan MDR *Salmonella typhi*, cefixime merupakan antibiotik pilihan.

Tabel 3. Uji Klinis Komparatif antara Cefixime, Seftriakson dan Aztreonam Demam Tifoid Anak (Girgis NI.²)

Parameter Penilaian	Cefixime 10 mg/kg 2x/hari 12 hari	Cetlxime 25 mg/kg single dose, 8 hari	Aztreonam 50 mg/kg 3x/hari, 7 hari	Ceftriakson 65 mg/kg single dose 5 hari
Jumlah kasus	100	90	31	43
Kegagalan klinis	0	3*	0	0
Kegagalan bakteriologis	0	3*	0	0
Relaps	5	1	2	2

Berdasarkan hasil uji klinis (Tabel 3) tersebut di atas, maka direkomendasikan bahwa cefixime dosis 25 mg/kgBB sekali sehari selama 8 hari dapat dipergunakan sebagai pengobatan alternatif demam tifoid anak, walaupun masih didapatkan kegagalan baik klinis maupun bakteriologis (sekitar 3%), angka relaps dapat ditekan hampir mendekati 1%. Dilaporkan pula bahwa biaya pengobatan tifoid anak dengan cefixime, jauh lebih murah (20 dolar US) bila dibandingkan dengan seftriakson (220 dolar US), tetapi lebih mahal daripada pengobatan dengan kloramfenikol (9 dolar US).

Atas dasar penelitian uji klinis yang telah dilakukan, maka di Mesir, Grigis NI.⁽²⁾ merekomendasikan pengobatan lini pertama untuk demam tifoid anak adalah kloramfenikol, lini kedua cefixime, dan lini ketiga seftriakson. Sedikit berbeda dengan rekomendasi dari Pakistan, Bhutta Za.⁽¹⁾ menganjurkan kloramfenikol sebagai lini pertama, lini kedua adalah cefixime, yang dipergunakan untuk kasus demam tifoid yang tidak sembuh dengan pengobatan kloramfenikol atau diperuntukkan kasus demam tifoid tersangka MDR *Salmonella typhi*. Untuk pengobatan lini ketiga adalah golongan kuinolon atau aztreonam.

Mereka yang berpendapat bahwa pengobatan kuinolon pada demam tifoid anak tidak berbahaya adalah dari Bethel DB. dkk.⁽¹⁴⁾ dari Vietnam dan Buttha ZA. dari Pakistan. Hasil uji klinis yang mereka dapatkan cukup memuaskan dan aman. Dasar pemikiran mereka bahwa selama ini kuinolon dipergunakan untuk mengobati kasus *cystic fibrosis* dan *enteric fever* dengan aman. Para peneliti tersebut melakukan tindak lanjut selama 6 bulan - 1 tahun, dan mengatakan bahwa tidak ditemukan kelainan klinis pada tulang maupun sendi. Diduga reaksi samping kuinolon yang terjadi pada percobaan binatang tidak berlaku untuk manusia, jadi bersifat spesifik untuk spesies tertentu.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan terjadinya *multidrug resistance* pada *Salmonella typhi* di beberapa negara tropis. Pemakaian antibiotik yang tidak rasional dan adanya perubahan intrinsik di dalam mikroba merupakan penyebab *multidrug resistance* ini. Walaupun negara lain telah melaporkan kasus *multidrug resistance* pada *Salmonella typhi* sejak tahun 1990, sampai saat ini di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI -RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta belum pernah melaporkan hal ini. Pengobatan alternatif untuk kasus *multidrug resistance* pada *Salmonella typhi* yang direkomendasikan adalah cefixime di samping seftriakson. Kuinolon sebaiknya tidak dipergunakan untuk pengobatan demam tifoid anak bila masih ada alternatif antibiotik lain, mengingat efek samping yang mungkin timbul di kemudian hari.

KEPUSTAKAAN

1. Bhutta ZA, Khan IA, Molla AM. Therapy of multidrug-resistant typhoid fever with oral cefixime vs. intravenous ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 : 990-4.
2. Girgis NI, Sultan Y, Hammad O, Farid ZH. Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone, and aztreonam in the treatment of multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 : 603-5.
3. Corcoran JW, Shulman ST. Molecular biology of sensitivity and resistance to antimicrobial agents. Dalam *The Biology & Clinical Basis of Infectious Diseases*, Shulman, Phair, Sommers penyunting. Philadelphia, Tokyo, WB Saunders Company, edisi keempat 1992; 512-29.
4. Bhutta ZA. MDR Typhoid: a potential algorithmic approach to diagnosis and management. Dipresentasikan pada Third Asia-Pacific Symposium on Typhoid Fever and Other Salmonellosis. Bali, 11 Desember 1997.
5. Mirza SH. The prevalence and clinical features of multi-drug resistant *Salmonella typhi* infections in Baluchistan, Pakistan. *Ann Trop Med and Parasitol* 1995; 89 : 513-9.
6. Memon IA, Billoo AG, Memon HI. Cefixime : An oral option for the treatment of multidrug-resistant enteric fever in children. *South Med J* 1998; 90 : 1204-7.
7. Girgis NI, Tribble DR, Sultan Y, Farid Z. Short course chemotherapy with cefixime in children with multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia *J Trop Pediatr* 1995; 41 : 364-5.
8. Ringo-Ringo PH. Pola resistensi antibiotik pada penderita demam tifoid anak di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI. RSCM Jakarta Tahun 1990-1994. Tesis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta 1996.
9. Hadinegoro SR. Pengobatan Seftriakson Dosis Satu Kali Sehari pada Demam Tifoid Anak. Dipresentasikan pada KONIKA IX, di Semarang 13-17 Juni 1993.
10. Hadinegoro SR. Kuinolon pada anak: suatu dilema. Alan RT, Hadinegoro SR, Oswari H. penyunting. Dalam: *Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Bagian Ilmu Kesehatan Anak XL*. Balai Penerbitan Universitas Indonesia, Jakarta 1997; 133-40.
11. Girgis NI, Kilpatrick ME, Farid Z, Sultan Y, Podgore JK. Cefixime in the treatment of enteric fever in children. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19 : 47-9.
12. Ali SMI. Use of cefixime in treatment of enteric fever in children. *Pakistan's J Med Sci* 1996; 12 : 185-9.
13. Lari AR, Validi N, Ghaffarzadeh K, Shamshiri. In vitro activity of cefixime versus ceftizoxime against *Salmonella typhi*. *Pathol Biol* 1997; 45 : 415-9.
14. Bethel DB, Day NPJ, Dung NM. et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous olloxacin in children with multidrug-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents & Chemother* 1996; 40 : 2167-72.

All kinds are good except the kind that bores you
(Voltaire)