

Demam Tifoid, Epidemiologi, dan Perkembangan Penelitiannya

Cyrus H. Simanjuntak

Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Jakarta

PENDAHULUAN

Demam tifoid masih merupakan penyakit endemis di Indonesia. Penyakit ini banyak menimbulkan masalah pada kelompok umur dewasa muda, karena tidak jarang disertai perdarahan dan perforasi usus yang sering menyebabkan kematian penderita^(1,2). Selain itu penyakit ini memerlukan hari perawatan dan masa pemulihan sehabis perawatan yang cukup lama.

Usaha imunisasi secara nasional terhadap demam tifoid tidak lagi dilaksanakan dewasa ini karena vaksinya belum ada yang memadai. Walaupun vaksin parenteral tifoid yang konvensional seperti terdapat pada vaksin typh atau chotypa memberikan perlindungan sebesar 51–88%, vaksin ini menimbulkan gejala samping yang sangat mengganggu karena secara sistemik dapat menimbulkan demam, sakit kepala dan rasa lesu serta secara lokal menyebabkan sakit dan bengkak di tempat suntikan sehingga penggunaannya tidak begitu populer tidak saja di Indonesia tapi hampir di seluruh dunia. Vaksin baru yang ada sekarang sebagian besar masih dalam taraf pengembangan penelitian, baik uji klinik maupun uji coba di lapangan^o. Akan tetapi salah satu dari vaksin tersebut sudah ada yang telah mendapat lisensi di beberapa negara Eropa dan Amerika dan sudah mulai beredar di pasaran sekarang ini yaitu, strain Ty21 a *S. typhi* yang dilemahkan dan yang diperoleh dengan cara rekayasa genetika^(4,5).

EPIDEMIOLOGI DEMAM TIFOID

Di negara yang sedang berkembang insidensi demam tifoid pada umumnya sangat tinggi". Demikian juga di Indonesia, insidensi demam tifoid sangatlah tinggi. Berdasarkan penelitian epidemiologi yang intensif dan longitudinal dari demam tifoid yang dilakukan oleh Simanjuntak dkk. di Paseh, Jawa Barat, yang diselenggarakan dengan bantuan dana dari WHO⁽⁹⁾ terungkap bahwa insidensi demam tifoid pada masyarakat di daerah semi

urban ialah 357,6 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Selain itu morbiditas *S. paratyphi A* ialah 44,7 kasus per 100.000 penduduk per tahun, sedangkan *Salmonella Group B* sangat rendah (12,8 kasus per 100.000 penduduk per tahun). Ternyata *S. typhi* ditemukan juga pada anak usia 0–3 tahun (morbiditas 263/10⁵/thn) dengan usia termuda adalah 2,5 tahun. Kenyataan ini merupakan informasi baru, karena selama ini dianggap bahwa demam tifoid hanya terdapat pada anak yang lebih besar dan orang dewasa. Akan tetapi ternyata 77% penderita demam tifoid terdapat pada usia 3–19 tahun dengan puncak tertinggi pada usia 10–15 tahun (morbiditas: 687,9/10⁵/thn).

Selain itu dapat dikemukakan bahwa penderita demam tifoid yang memerlukan perawatan di rumah sakit hanya 1/7 dari seluruh kasus. Golongan yang memerlukan perawatan itu adalah anak yang lebih tua dan dewasa muda. Anak yang lebih muda (di bawah 10 tahun) memperlihatkan gejala penyakit yang lebih ringan, sehingga golongan ini hampir tidak memerlukan perawatan di rumah sakit. Hal ini merupakan suatu keuntungan dari satu pihak karena meringankan beban perawatan. Tapi dari segi epidemiologi keadaan ini merupakan hal yang dapat merugikan, karena yang tidak dirawat di rumah sakit dapat merupakan sumber penularan yang potensial pada orang lain. Umumnya di daerah semi urban di Indonesia tidak ada atau jarang jamban yang tertutup (pakai *septic tank*); apalagi penderita sering datang terlambat berobat ke fasilitas kesehatan. Rata-rata mereka baru datang berobat setelah demam 3–5 hari (64%), bahkan ada yang baru datang berobat setelah demam 20 hari. Makin lama tenggang waktu antara mulai sakit hingga datang berobat akan memungkinkan penyebaran kuman penyebab demam tifoid ke sekitarnya menjadi lebih besar.

Daerah lain yang pernah diselidiki insidensi demam tifoidnya ialah Kompleks Pertamina, Plaju suatu daerah urban di Sumatera Selatan, yaitu pada saat dilakukan penilaian vaksin

oral demam tifoid, Ty21a pada karyawan dan keluarganya⁽¹⁰⁾. Di sini ditemukan insidensi demam tifoid sebesar 810 kasus per 100.000 penduduk per tahun pada penduduk berumur 3-44 tahun.

Ternyata ada perbedaan insidensi demam tifoid yang menyolok antara Kecamatan Paseh, Jawa Barat (360 kasus/10⁵/thn, daerah semi urban) dan Kompleks Pertamina Plaju, Sumatera Selatan (810 kasus/10⁵/thn, daerah urban). Perbedaan yang cukup menyolok ini, walaupun waktu pemeriksaannya hampir bersamaan tentu saja dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain perbedaan lokasi dan sifat lokasi (semi urban v/s urban), di mana epidemiologi penyakit ini akan dipengaruhi oleh keadaan sanitasi lingkungan, sosio-budaya dan sosio-ekonomi masyarakatnya. Akan tetapi salah satu faktor yang memegang peranan cukup besar ialah ketajaman diagnosis laboratorium, karena teknik dan pelaksanaan isolasi *S. typhi* yang dilakukan di Kompleks Pertamina, Plaju merupakan penyempurnaan dari teknik dan pelaksanaan isolasi di Kecamatan Paseh, Jabar. Di Paseh darah yang diambil untuk kultur hanya sebanyak 5 ml per orang yang dicampur dengan 20 ml media *ox gall* (pengenceran 5x) sedang di Plaju darah yang diambil adalah 10 ml per orang dan yang dicampur dengan 90 ml *ox gall* (pengenceran 10x). Selain itu pemeriksaan selanjutnya campuran darah-*ox gall* yang diambil dari penderita di Paseh dilakukan di Jakarta. Pengiriman campuran darah-*ox gall* ini, yang diambil setiap hari dari penderita, dilakukan 2x seminggu; hal mana akan menurunkan daya isolasi laboratorium cukup besar. Sebaliknya dengan keadaan di Plaju, campuran darah-*ox gall* yang diambil tiap hari langsung di kultur di laboratorium yang berada di lokasi pengambilannya dan penanaman subkultur ke media differensial McConkey dan DCLS dilakukan sampai 7 kali (had ke-1, 2, 3, 4, 5, 8 dan 14) sehingga daya isolasinya jauh lebih besar. Pada umumnya dalam praktek sehari-hari di laboratorium mikrobiologi di Indonesia, darah yang diambil untuk kultur hanya 2-3 ml dan dimasukkan ke dalam hanya 5 ml *ox-gall* (pengenceran 2-3 kali); dengan begitu, besar kemungkinan banyak demam tifoid yang tak terdiagnosis. Itulah sebabnya kasus demam tifoid boleh dikatakan *underreported*, hal yang sangat menyedihkan.

Bila dilihat insidensi demam tifoid berdasarkan golongan umur, maka golongan umur yang berrisiko tinggi (*vulnerable group*) untuk menderita demam tifoid adalah kelompok anak umur 3-19 tahun. Kelompok umur ini merupakan kelompok khusus di masyarakat yaitu kelompok anak sekolah, yang kemungkinan besar sering jajan di sekolah atau di tempat lain di luar rumah. Dengan demikian dapat diduga bahwa penularan penyakit ini terjadi pada golongan ini melalui jajan sembarangan di sekolah atau di tempat lain. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa penularan kemungkinan besar terjadi di luar rumah. Pendapat ini didukung oleh kenyataan bahwa selama 2,5 tahun pelacakan demam tifoid di Kompleks Pertamina, Plaju tak ada satu keluarga pun di mana ada 2 orang menderita demam tifoid sekaligus atau berurutan. Hal ini memberi isyarat bahwa pengawasan kesehatan pada penjual makanan jajanan perlu mendapat perhatian dan bimbingan dari para petugas kesehatan terkait.

RESISTENSI TERHADAP ANTIBIOTIKA

Suatu hal yang menggembarakan dari segi resistensi terhadap antibiotika ialah bahwa *S. typhi*, spesies yang paling toksis sehingga paling ditakuti dari genus *Salmonella*, masih sensitif terhadap hampir semua antibiotika yang biasa dipakai untuk pengobatan penyakit ini. Resistensi terhadap kloramfenikol dan ampisilin masing-masing baru mencapai 6%^(11,12). Spesies lainnya yang masih memperlihatkan sensitifitas yang tinggi pada beberapa antibiotika ialah *S. paratyphi A*. Akan tetapi keadaannya menjadi terbalik dengan *Salmonella Grup B* dan *C*. Grup ini telah memperlihatkan resistensi yang sangat tinggi terhadap hampir semua antibiotika yang biasa dipergunakan. Hal ini sangat memprihatinkan terutama bila mengenai anak-anak. Seperti diketahui derivat kuinolon yang akhir-akhir ini dianggap sebagai penyelamat pada infeksi yang kumannya sudah resisten terhadap berbagai antibiotika, belum diketahui keamanan pemakaiannya pada anak-anak.

UJI COBA VAKSIN DEMAM TIFOID

Beberapa uji coba di lapangan telah dilakukan untuk menilai daya lindung vaksin oral demam tifoid, Ty21a. Tahun 1978-1981 di Mesir ternyata vaksin ini memberi daya lindung sebesar 96% selama paling sedikit 3 tahun pada kelompok anak sekolah umur 6-7 tahun dengan insidensi per tahun demam tifoid sebesar 49 kasus per 100.000 anak kelompok sama⁽¹³⁾. Sayang bahwa vaksin ini kurang praktis untuk pemakaian massal. Vaksin yang dikering-bekukan (*lyophilized*) dikemas dalam tabung yang pada waktu pemberian harus dilarutkan lebih dahulu dengan buffer fosfat. Selain itu sebelum minum vaksin, penderita harus mengunyah tablet bikarbonat lebih dulu guna menetralkan asam lambung agar vaksin yang berupa kuman hidup yang telah dilemahkan itu tidak binasa. Oleh karena ketidakpraktisan ini diusahakanlah membuatnya dalam bentuk kapsul enterik berlapis. Vaksin dalam bentuk belakangan ini telah diuji coba di lapangan di Chili pada tahun 1985-1987, dengan daya lindung sebesar 67% pada kelompok anak sekolah dengan umur 6-19 tahun dengan insidensi demam tifoid sebesar 141,7 per 100.000 anak selama 3 tahun⁽¹⁴⁾.

Berhubung adanya perbedaan antara daya lindung di Mesir dan di Chili dari vaksin yang sama, maka Badan Litbangkes dengan bekerjasama dengan Pertamina Plaju dan Namru Jakarta, atas prakarsa dan dana dari WHO, dilakukanlah penilaian vaksin ini pada karyawan Pertamina Plaju dan keluarganya pada tahun 1986-1989⁽¹⁰⁾. Vaksin yang dipakai dikemas dalam dua bentuk: kapsul enterik berlapis dan bentuk bubuk. Ternyata pada penduduk umur 3-44 tahun dengan insidensi demam tifoid 810 kasus per 100.000 penduduk per tahun dimana insidensinya jauh lebih tinggi dari di Mesir (17x) dan di Chili (6x), vaksin bubuk memberi daya lindung sebesar 53,2% dan vaksin kapsul enterik berlapis sebesar 42,2%. Tampak bahwa vaksin yang dikemas dalam bentuk bubuk lebih baik daripada vaksin yang dikemas sebagai kapsul enterik berlapis. Pada saat ini vaksin ini telah dipasarkan di beberapa negara Eropa dan Amerika. Sayang harganya masih sangat tinggi yaitu sekitar US\$10. per *kuur* yang

terdiri dari 3 dosis.

Menyusul vaksin di atas, telah pula diuji coba vaksin parenteral *Vi-CPS (Vi Capsular polysaccharide)* yang diberikan hanya dengan sekali suntik. Kelihatannya vaksin ini memberikan harapan besar, karena uji coba di Nepal memberi daya lindung sebesar 72-80% pada kelompok umur 5-44 tahun dengan insidensi 1620 kasus per 100.000 penduduk dan di Afrika Selatan sebesar 77-81% pada kelompok umur 5-15 tahun dengan insidensi 850 per 100.000 penduduk per tahun^(15,16). Uji klinik vaksin *Vi-CPS* telah pula dilakukan di Indonesia pada orang dewasa dan anak 1-10 tahun⁽¹⁷⁾. Hasilnya sangat memuaskan karena hampir tidak memperlihatkan gejala samping yang berarti dan memberikan reaksi imunitas yang cukup tinggi. Sebanyak sembilan puluh persen anak umur 1-10 tahun dan 73% orang dewasa menghasilkan reaksi imunitas dengan kelipatan 4 atau lebih. Hal yang menarik dari uji klinik ini ialah besarnya reaksi imunitas yang dihasilkan oleh vaksin pada anak yang lebih kecil; hal mana merupakan infonasi yang benar-benar masih baru dan sangat menggembirakan karena pada umumnya vaksin kapsular polisakarida kurang efektif pada anak kecil. Berdasarkan hasil di atas, maka uji klinik pada bayi umur 6 bulan, 9 bulan dan 12 bulan akan dilanjutkan dengan harapan, bila vaksin ini masih efektif pada golongan umur tersebut, maka vaksin ini mungkin dapat dimasukkan dalam Pengembangan Program Imunisasi (PPI-EPI) di Indonesia setelah melalui uji daya lindung (fase II).

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Insidensi demam tifoid masih cukup tinggi di masyarakat yaitu 360-810 kasus/100.000 penduduk/tahun. Penderita terbanyak adalah kelompok umur 3-19 tahun (77%). Walaupun demam tifoid pada umumnya masih sensitif terhadap antibiotika, akan tetapi *Salmonella Grup B, C* dan seterusnya sudah memperlihatkan resistensi yang mengkhawatirkan terhadap berbagai antibiotika.

Berkat kemajuan bioteknologi telah dikembangkan berbagai vaksin terhadap demam tifoid. Penilaian vaksin oral, Ty21a, terhadap demam tifoid memperlihatkan bahwa vaksin bentuk bubuk memberi daya lindung sebesar 53% dan vaksin kapsul lapis enterik 42% pada penduduk dengan insidensi demam tifoid yang cukup tinggi pada penduduk umur 3-44 tahun, yakni sebesar 810/100.000/tahun. Uji klinik vaksin parenteral *Vi-CPS* pada anak 1-10 tahun dan orang dewasa memperlihatkan bahwa reaksi imunitas vaksin tersebut cukup baik

dengan gejala samping yang hampir tak berarti.

KEPUSTAKAAN

1. Budiyo M, Soewandoyo E, Juwono R. Typhus abdominalis dengan penyakit perdarahan usus yang massif. *MKI* 1986; 36(4): 173-83.
2. Putra IB, Pieter J. Typhus abdominalis. Kumpulan makalah BKGAI VI, 1979. 483-5.
3. Simanjuntak CH. Perkembangan Vaksin Oral Demam tifoid, *Medika* 1990; 16(3): 213-8.
4. Simanjuntak CH. Prospek pengembangan Vaksin Enterik. *Cermin Dunia Kedokt* 1990; 62: 36-40.
5. Germanier R and Furer E. Isolation and Characterization of Gal E mutant Ty21a of *Salmonella typhi*: a candidate strain for a live oral typhoid vaccine. *J Infect Dis* 1975; 141: 5534.
6. Budiarto RL, Putrali J, Muchtaruddin. *Survai Kesehatan Rumah Tangga* 1980. Penyunting: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI, 1975.
7. Edelman R, Levine MM. Summary of an International Workshop on Typhoid Fever. *Rev Infect Dis* 1986; 8(3): 329-49.
8. Goh KT. Surveillance of enteric fevers in Singapore. Dalam: *Epidemiological Surveillance of Communicable Diseases in Singapore*, Eds. SEAMIC, Tokyo 1983. hal 56-88.
9. Simanjuntak CH, Hoffman SL, Punjabi NH dkk. Epidemiologi demam tifoid di suatu daerah pedesaan di Paseh, Jawa Barat. *Cermin Dunia Kedokt* 1987; 45: 16-18.
10. Simanjuntak CH, Paleologo FP, Narain NH dkk. Randomized double blind placebo controlled trial of the efficacy of Ty21 a oral typhoid vaccine in Plaju, Indonesia. Disajikan pada kongres: ICAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) di Los Angeles; 23-26 Oktober 1988.
11. Simanjuntak CH. Antibiotic Resistance Pattern of Enteropathogens in Indonesia. Recent advances in Chemotherapy. Proc 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto. Ed. Joji Ishigami, University of Tokyo Press 1985. Hal 141-23.
12. Simanjuntak CH, Harjining S, Hasibuan MA, Pujarwoto, Koffman I. Laboratory aspects of Gastrointestinal Infections in Indonesia, 1980-1985. *Gastrointestinal Infections in South East Asia (V)*; Proc 14th SEAMIC Workshop. Ed. SEAMIC. 1988.
13. Wandan MH, Serie C, Cerisier Y, Sallam S, Germanier R. A controlled Field Trial of Live *Salmonella typhi* Strain Ty21a Oral Vaccine Against Typhoid: Three-Year Results. *J Infect Dis* 1982; 145(3): 292-5.
14. Levine MM, Ferreccio C, Black RE dkk. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet* 1987; V: 1049-52.
15. Acharya IL, Lowe CU, Thapa R dkk. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular Polysaccharide of *Salmonella typhi*. A preliminary report. *N Engl J Med* 1987; 317(18): 1101-4.
16. Klugman KP, Gilbertson IT, Komhof HI dkk. Protective activity of Vi Capsular Polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet* 1987; 21: 1165-9.
17. Simanjuntak CH, Punjabi NH, Witham ND dkk. Vaksin parenteral demam tifoid *Vi-CPS*: Gejala samping dan reaksi imunitas. Diajukan pada Kongres: KONIKA VIII di Ujungpandang, 1990.

*Kindness consists of in loving people more than they deserve
(Joseph Joubert)*