



Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Diagnosis dan Tatalaksana Demam Tifoid pada Dewasa

**Darius Hartanto**

Klinik Pratama Sathya Sai, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Demam enterik (demam tifoid dan paratifoid) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S. typhi*) dan *paratyphi* (*S. paratyphi*) A dan B. Gejala klinis bervariasi dari ringan sampai berat. Pemeriksaan *gold standard* untuk demam tifoid adalah kultur darah. Pemeriksaan serologi seperti Widal, *Dot Enzyme Immunoassay* (EIA), dan uji IgM *dipstick* juga dapat digunakan untuk diagnosis. Pilihan utama antibiotik tergantung kerentanan kuman *S. typhi* dan *S. paratyphi* di area tertentu; golongan fluorokuinolon adalah yang paling efektif.

**Kata kunci:** Demam tifoid, fluorokuinolon, salmonella

## ABSTRACT

Enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) is infection caused by *Salmonella enterica serovar typhi* (*S. typhi*) and *paratyphi* (*S. paratyphi*) A and B. Clinical symptoms are varied from mild to severe. Gold standard for diagnosis is blood culture; serological examination such as Widal, Dot Enzyme Immunoassay (EIA), and IgM dipstick test can be used for diagnosis. Drug of choice depends on antibiotic susceptibility of *S. typhi* and *S. paratyphi* in certain area; fluoroquinolone is the most effective antibiotic class. **Darius Hartanto. Diagnosis and Management of Typhoid Fever in Adult**

**Keywords:** Fluoroquinolone, salmonella, typhoid fever

## PENDAHULUAN

Demam enterik (demam tifoid dan paratifoid) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar typhi* (*S. typhi*) dan *paratyphi* (*S. paratyphi*) A dan B.<sup>1</sup> Data tahun 2012 menunjukkan angka mortalitas dunia akibat demam enterik pada wanita 1,1% dan pria 0,9%.<sup>2</sup> Demam tifoid jika tidak diterapi memiliki *case fatality rate* sebesar 10-30%, dapat turun menjadi 1 – 4% dengan terapi yang tepat.<sup>1</sup> Gejala umumnya adalah demam, menggigil, dan nyeri abdomen. Di Indonesia, demam tifoid banyak dijumpai pada usia 3 – 19 tahun.<sup>3</sup> Kejadian di Indonesia berhubungan dengan rumah tangga (riwayat keluarga dengan demam tifoid, tidak cuci tangan menggunakan sabun, penggunaan piring bersama untuk makan, tidak tersedia tempat buang air besar di dalam rumah).<sup>3</sup>

## PATOGENESIS

Infeksi *Salmonella* dimulai melalui konsumsi makanan atau minuman terkontaminasi

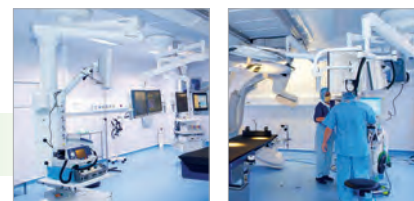
bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*; kadar bakteri biasanya antara 200 hingga 10<sup>6</sup> *colony-forming units* (CFU).<sup>4</sup> Beberapa kondisi yang menurunkan keasaman lambung (usia <1 tahun, penggunaan antasida, aklorhidria) atau gangguan integritas intestinal (*inflammatory bowel disease*, riwayat operasi gastrointestinal, perubahan flora saluran cerna akibat penggunaan antibiotik) dapat meningkatkan kerentanan terinfeksi *Salmonella*.<sup>4</sup>

Sebagian bakteri dimusnahkan di lambung dan sebagian yang lolos akan masuk ke dalam usus. Pada kondisi imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik, *S. typhi* dan *S. paratyphi* yang mencapai usus halus akan mempenetrasi lapisan mukus usus dan mencapai *phagocytic microfold cells* (sel M) di *Peyer's patch*. Setelah melewati lapisan epitel usus halus, *Salmonella* akan difagosit oleh makrofag. Bakteri ini dapat bertahan hidup dalam makrofag dengan mengganggu fungsi sistem fagositnya.<sup>3,4</sup>

*Salmonella* di dalam makrofag akan menuju ke kelenjar getah benih mesenterika; selanjutnya melalui duktus torasikus mencapai sirkulasi darah menyebabkan bakteremia pertama yang asimtomatik; kemudian menyebar ke seluruh organ retikuloendotel terutama di hati dan limpa. Di organ – organ ini, *Salmonella* akan meninggalkan sel fagosit, berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid, kemudian masuk kembali ke sirkulasi darah menyebabkan bakteremia kedua disertai timbulnya tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik. *Salmonella* dapat masuk ke dalam kandung empedu dan berkembang biak, lalu menuju lumen usus bersama ekskresi cairan empedu. Sebagian kuman keluar melalui feses, sebagian lain dapat menembus usus dan masuk lagi ke sirkulasi.<sup>3</sup>

Hepatomegali diperkirakan terjadi akibat rekrutmen sel mononuklear dan pembentukan respons imun spesifik terhadap kolonisasi *S. typhi*. Penambahan rekrutmen

**Alamat Korespondensi** email: dariushartanto11@gmail.com



sel mononuklear dan limfosit ke *Peyer's patch* beberapa minggu setelah kolonisasi atau infeksi dapat menyebabkan pembesaran dan nekrosis *Peyer's patch*, dimediasi oleh produk bakteri yang menyebabkan kematian sel dan respons inflamasi.<sup>4</sup> Makrofag di dalam *Peyer's patch* hiperaktif menimbulkan reaksi hiperplasia jaringan. Akumulasi sel mononuklear menyebabkan nekrosis dan hiperplasia *Peyer's patch*, sehingga dapat menyebabkan erosi pembuluh darah dan perdarahan saluran cerna.<sup>3</sup>

**MANIFESTASI KLINIS**

Gejala dapat muncul setelah masa inkubasi 7 – 14 hari. Gejala klinis bervariasi mulai dari ringan sampai berat. Pada minggu pertama gejala serupa dengan penyakit infeksi akut lain seperti demam, nyeri kepala, pusing, mialgia, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, rasa tidak nyaman di perut, batuk, dan epistaksis. Demam meningkat perlahan terutama sore hingga malam.<sup>3,5</sup>

Gejala pada minggu kedua lebih jelas berupa bradikardia relatif, lidah berselaput (kotor di bagian tengah dan tepi, kemerahan pada ujung dan tremor), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, hingga perubahan status mental (somnia, sopor, koma, delirium, psikosis). *Rose spot* (ruam makulopapular, salmon-colored, dan pucat) dapat muncul terutama di bagian dada pada akhir minggu pertama dan hilang setelah 2 – 5 hari.<sup>3,4</sup>

**DIAGNOSIS**

Diagnosis definitif adalah isolasi *S. typhi* atau *S. paratyphi* dari darah, sumsum tulang, *rose spot*, feses. Pemeriksaan *gold standard* untuk demam tifoid adalah kultur darah. Organisme paling sering ditemukan pada 7 – 10 hari pertama. Darah yang diperlukan sebanyak 2 – 4 mL untuk anak dan 10 -15 mL untuk remaja dan dewasa. Sensitivitas kultur darah sekitar 40 – 60% dan dapat dipengaruhi oleh pengobatan antibiotik, pengambilan sampel, medium kultur, durasi inkubasi, dan variasi bakteremia pada pasien.<sup>4,6,7</sup>

Pada pemeriksaan darah perifer dapat ditemukan leukopenia, leukosit normal, atau leukositosis, aneosinofilia dan limfopenia, juga anemia ringan dan trombositopenia. Laju endap darah meningkat. SGOT dan SGPT sering meningkat dan akan normal setelah

sembuh. Pemeriksaan serologi seperti Widal dan IgM/IgG *Salmonella* dapat digunakan untuk diagnosis.<sup>3</sup>

**Widal**

Pada uji Widal terjadi reaksi aglutinasi antara antigen kuman dan antibodi yang disebut aglutinin. Uji Widal berdasarkan terdapatnya

aglutinin di serum terhadap antigen H (flagel) dan antigen O (tubuh kuman) *Salmonella typhi*. Antigen O juga terdapat pada *Salmonella paratyphi* A dan B. Aglutinin O meningkat pada hari ke-6 – 8 dan dapat bertahan hingga 4 – 6 bulan. Aglutinin H meningkat pada hari ke-10 -12 dan dapat bertahan hingga 9 – 12 bulan. Belum ada

Tabel 1. Manifestasi klinis demam tifoid<sup>8</sup>

	Clinical feature	Approx. frequency (%)*
	Fever	>95
Flu-like symptoms	Headache	80
	Chills	40
	Cough	30
	Myalgia	20
	Arthralgia	<5
Abdominal symptoms	Anorexia	50
	Abdominal pain	30
	Diarrhea	20
	Constipation	20
Physical findings	Coated tongue	50
	Hepatomegaly	10
	Splenomegaly	10
	Abdominal tenderness	5
	Rash	<5
	Generalized adenopathy	<5

\*The proportion of patients demonstrating these clinical features of enteric fever varies depending on the time, region and the type of clinical population (hospitalized or ambulatory) assessed. Estimated are drawn from recent case series in an endemic area presenting for ambulatory or inpatient care.

(Harris JB, Brooks WA. Typhoid and Paratyphoid (Enteric) Fever. In: Magill AJ, Solomon, T, Ryan ET. (eds.) Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease 9<sup>th</sup> ed. London: Saunders Elsevier; 2013)

Tabel 2. Pilihan antibiotik untuk demam tifoid<sup>4</sup>

Indication	Agent	Dosage (Route)	Duration, Days
<b>Empirical Treatment</b>			
	Ceftriaxone <sup>a</sup>	2 g/d (IV)	10-14
	Azithromycin <sup>b</sup>	1 g/d (PO)	5
<b>Fully Susceptible</b>			
Optimal treatment	Ciprofloxacin <sup>c</sup>	500 mg bid (PO) or 400 mg q12h (IV)	5-7
	Azithromycin	1 g/d (PO)	5
Alternative treatment	Amoxicillin	1 g tid (PO) or 2 g q6h (IV)	14
	Chloramphenicol	25 mg/kg tid (PO or IV)	14-21
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	160-800 mg bid (PO)	7-14
<b>Multidrug-Resistant</b>			
Optimal treatment	Ceftriaxone <sup>a</sup>	2 g/d (IV)	10-14
	Azithromycin	1 g/d (PO)	5
Alternative treatment	Ciprofloxacin	500 mg bid (PO) or 400 mg q12h (IV)	5-14
<b>Quinolone-Resistant</b>			
Optimal treatment	Ceftriaxone	2 g/d (IV)	10-14
	Azithromycin	1 g/d (PO)	5
Alternative treatment	High-dose ciprofloxacin	750 mg bid (PO) or 400 mg q8h (IV)	10-14

<sup>a</sup>Or another third-generation cephalosporin (e.g., cefotaxime, 2 g q8h IV; or cefixime, 400 mg bid PO). <sup>b</sup>Or 1 g on day 1 followed by 500 mg/d PO for 6 days. <sup>c</sup>Or Ofloxacin, 400 mg bid PO for 2-5 days.

(Pegues DA, Miller SI. Salmonellosis. In Kasper DL, et al. Harrison Principles of Internal Medicine 19<sup>th</sup> ed. USA: Mc Graw Hill; 2015)



Tabel 3. Pilihan antibiotik yang lebih disukai (*preferable*)<sup>7</sup>

Antimicrobial agents	Route of administration	Adult
Ceftriaxone	IM/IV	1-2 g per day IV; for 7-10 days
Ciprofloxacin, Levofloxacin or other FQ+	Oral/IV	FQ given in full doses as recommended; for 7-10 days
Azithromycin	Oral	500 mg twice a day for 5 days
Cefixime-Ofloxacin	Oral	200-200 mg; for 7-14 days

+High-dose therapy is based on antimicrobial susceptibility profile of the infected typhoidal *Salmonella* strain, as majorities are nonsusceptible to quinolones. Least preferred as majority of the isolates show intermediate resistance to quinolones.

FQ: Fluoroquinolone; IM: Intramuscular; IV: Intravenous

(Veeraraghavan, B., Pragasam, A.K., Bakthavatchalam, Y.D., Ralph, R. Typhoid Fever: Issues in Laboratory Detection, Treatment Options & Concerns in Management in Developing Countries. *Future Sci.* 2018; 4(6))

Tabel 4. Jenis vaksin tifoid<sup>8</sup>

Vaccine	Type	Route	Dose and interval	Minimum age	Protection against <i>S. Typhi</i>	Boosting interval in travelers
Ty21a	Live-attenuated	Oral	Four doses Administer one dose every other day until complete	5*	50-80%	Every five years
Vi Capsule Antigen	Polysaccharide	Intramuscular	1	2	50-80%	Every two years

\*Five years and older per WHO, 6 years and older per Advisory Committee on Immunization Practices

(Harris JB, Brooks WA. Typhoid and Paratyphoid (Enteric) Fever. In: Magil AJ, Solomon, T, Ryan ET. (eds.) *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease* 9<sup>th</sup> ed. London: Saunders Elsevier; 2013)

kesamaan pendapat mengenai titer aglutinin yang bermakna untuk diagnostik demam tifoid. Batas titer yang dipakai berdasarkan kesepakatan setempat.<sup>3,6</sup>

**Dot Enzyme Immunoassay (EIA)**

Uji EIA atau disebut juga uji *typhidot* mendeteksi antibodi IgM dan IgG spesifik terhadap membran protein luar *Salmonella typhi*. Hasil positif dapat ditemukan 2 -3 hari setelah infeksi. IgG dapat bertahan hingga 2 tahun dan deteksi IgG tidak dapat membedakan infeksi akut dan konvalesen. Uji *typhidot-M* hanya mendeteksi antibodi IgM sehingga lebih spesifik.<sup>3,4</sup>

**Uji IgM Dipstick**

Uji *dipstick* mendeteksi antibodi IgM spesifik *Salmonella typhi* di serum atau *whole blood*. Uji ini menggunakan strip mengandung

antigen lipopolisakarida *Salmonella typhi* dan anti-IgM sebagai kontrol. Uji *dipstick* mungkin bermanfaat untuk serodiagnosis pasien kultur negatif dengan tanda dan gejala yang konsisten dengan demam tifoid. Pemeriksaan ini hanya membutuhkan sedikit volume darah serum dan tidak membutuhkan peralatan laboratorium khusus.<sup>3,6</sup>

**TERAPI**

Pilihan utama antibiotik tergantung pola kerentanan kuman *S.typhi* dan *S.paratyphi* di area tertentu. Terapi *first-line original* adalah kloramfenikol, ampicilin, dan trimethoprim-sulfametoksazol.<sup>8</sup> Antibiotik ini efektif terhadap kuman yang sensitif, tetapi sering ditemukan resistensi terhadap obat ini.<sup>8</sup> *Fluoroquinolones* adalah kelas yang paling efektif dengan angka kesembuhan mencapai 98%, angka relaps

dan *fecal carrier* <2%, dan efek terapi paling ekstensif adalah dengan siprofloksasin.<sup>4</sup>

Kebanyakan pasien *uncomplicated* dapat diterapi di rumah dengan antibiotik oral dan antipiretik. Pasien dengan muntah persisten, diare, dan distensi abdomen harus dirawat dan diberi terapi suportif dan antibiotik parenteral sefalosporin generasi ketiga atau fluorokuinolon, tergantung tingkat kerentanan antibiotik setempat. Terapi selama 10 hari atau sampai 5 hari setelah demam hilang.<sup>4</sup>

**Karier Kronik**

Karier Kronik adalah jika ditemukan *Salmonella spp.* di kultur feses atau PCR minimal 12 bulan setelah selesai pengobatan antimikroba dan resolusi gejala infeksi akut yang terkonfirmasi laboratorium.<sup>1</sup> Karier kronik dapat diterapi dengan antibiotik yang sesuai selama 4 - 6 minggu. Antibiotik oral amoksisilin, trimethoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, atau norfloksasin memiliki keefektifan sekitar 80%.<sup>4</sup> Pasien batu empedu atau batu ginjal mungkin memerlukan terapi antibiotik dan operasi.<sup>4</sup> Kolesistektomi mungkin perlu untuk kolelitiasis yang gagal dengan pengobatan.<sup>8</sup>

**PENCEGAHAN**

Vaksin yang banyak tersedia di Indonesia adalah Vi kapsul polisakarida. Vaksin boleh diberikan pada usia ≥2 tahun. Dosis 0,5 mL intramuskular atau subkutan, dengan daya proteksi 50 - 80%.<sup>9</sup> Imunisasi ulangan setiap 3 tahun.<sup>9</sup> Konsumsi makanan dan minuman yang higienis tetap dianjurkan walaupun sudah diberi imunisasi tifoid.<sup>9</sup>

**SIMPULAN**

Demam tifoid dapat didiagnosis dengan pemeriksaan fisik, darah perifer, serologi; diagnosis *gold standard* berupa kultur darah. Pengobatan menggunakan antibiotik yang adekuat, yaitu golongan fluorokuinolon yang dinilai paling efektif.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organization. Typhoid and other invasive Salmonellosis [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 5] Available from: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/WHO\\_SurveillanceVaccinePreventable\\_21\\_Typhoid\\_BW\\_R2.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_21_Typhoid_BW_R2.pdf?ua=1)
2. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet* 2014;385(9973):1136-45.
3. Widodo D. Demam tifoid. In: Setiati S, et al, ed. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi keenam. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p 549-58.
4. Pegues DA, Miller SI. Salmonellosis. In: Kasper DL, et al. Harrison principles of internal medicine 19th ed. USA: Mc Graw Hill; 2015. p. 1049-53.
5. Paul UK, Bandyopadhyay A. Typhoid fever: A review. *Int J Adv Med.* 2017;4(2):300-6.
6. Sultana S, Maruf AA, Sultana R, Jahan S. Laboratory diagnosis of enteric fever: A review update. *Bangladesh J Infect Dis.* 2016;3(2):43-51.
7. Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Ralph R. Typhoid fever: Issues in laboratory detection, treatment options & concerns in management in developing countries. *Future Sci.* 2018;4(6).
8. Harris JB, Brooks WA. Typhoid and paratyphoid (enteric) fever. In: Magil AJ, Solomon, T, Ryan ET, eds. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious disease* 9th ed. London: Saunders Elsevier; 2013. p. 568-76.
9. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 12 Tahun 2017: Tentang Penyelenggaraan Imunisasi.