

Vol. 18, No. 1 November 2011

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

| | | | | | |
|---|---------|-------|-----------|---------------------------|-------------------|
| IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.) | Vol. 18 | No. 1 | Hal. 1-75 | Surabaya November 2011 | ISSN 0854-4263 |
|---|---------|-------|-----------|---------------------------|-------------------|

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pola Kuman Aerob dan Kepekaan Antimikroba pada Ulkus Kaki Diabetik
(Aerob Microbes Pattern and Antimicrobial Sensitivity of Diabetic Foot Ulcer)
Liong Boy Kurniawan, Tenri Esa, Nurhayana Sennang **1-3**
- Kadar Interleukin 10 (IL-10) Malaria dan Anemia
(Plasma Levels of Interleukin10 (IL-10) in Malaria and Anaemia)
I Nyoman Wande, Endang Retnowati, Juli Soemarsono **4-7**
- Identifikasi *Cryptosporidiosis* di Pasien Anak HIV dengan Diare Kronis di Ruang Gastro Anak
(Identification of Cryptosporidiosis in Paediatric HIV-infected Patients with Chronic Diarrhoea at Paediatric Gastro Ward)
Jusak Nugraha, Febtarini Rahmawati, Dominicus Husada **8-10**
- Imunoglobulin A di Demam Berdarah Dengue
(Immunoglobulin A in Dengue Hemorrhagic Fever)
Iwan Joseph, Uleng Bahrin, Idham Jaya Ganda, Mansyur Arif **11-14**
- Perbandingan Penentuan Kadar Tiroksin *Enzyme Linked Immunofluorescent Assay* (ELFA) dan *Enzyme Linked Immunosorbant Assay* (ELISA)
{Comparison of Determination for Thyroxine with Enzyme Linked Immunofluorescent Assay (ELFA) and Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)}
Faizah Yuniarti, Siswanto Darmadi, M Y. Probahoeso, Budiono **15-19**
- Interleukin-10 Plasma dan Limfosit-T CD4⁺ Penderita Terinfeksi HIV
(Plasma Interleukin-10 and CD4⁺ Lymphocyte-T in HIV Infected Patients)
Kadek Mulyantari, Endang Retnowati, Nasronudin **20-29**
- Deteksi Resistensi Fluorokuinolon di *Salmonella Sp* dengan Menggunakan Uji Kepekaan Asam Nalidiksats
(Detecting Fluoroquinolone Resistance of Salmonella Sp Using Nalidixic Acid Succceptibility Test)
Lim Bing Tiam, Tjan Sian Hwa, Sri Mulyani, Widiyani, Diyah Asmawati, Prastika N, Meyra Fajarochwati **30-34**
- Phyllanthus Niruri L terhadap Imunitas Seluler Tikus
(Phyllanthus Niruri L the Effects of Extract on Cellular Immunity Mice)
Ima Arum L, Purwanto AP, Henna Rya **35-42**
- Phytoestrogen in Several Fruits and Leaves
(Fitoestrogen dalam Beberapa Daun dan Buah)
L. Maha Putra, Hening Laswati Putra **43-47**
- Uji Diagnostik *NT Pro Natriuretic Peptide* (NTproBNP) Gagal Jantung Kongestif
(Diagnostic Test NT Pro Natriuretic Peptide (NTproBNP) on Congestive Heart Failure)
Dewi Indah Noviana Pratiwi, Suwarso, Osman Sianipar **48-56**

TELAAH PUSTAKA

- Infeksi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* pada Bayi dan Anak
(Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Babies and Children)
Johanis, Endang Retnowati **57-62**

LAPORAN KASUS

Sirosis Hepatis Dekompensata pada Anak
(*Decompensated Cirrhosis Hepatic in Children*)

Rima Yuliati Muin, Julius Roma, Mutmainnah, Ibrahim Abd Samad **63-67**

MANAJEMEN LABORATORIUM

Pengelolaan Sumber Daya Manusia Laboratorium Klinik
(*Human Resources Management in the Clinical Laboratory*)

Noormartany..... **68-72**

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU **73-75**

DETEKSI RESISTENSI FLUOROKUINOLON DI *SALMONELLA SP* DENGAN MENGGUNAKAN UJI KEPEKAAN ASAM NALIDIKSAT

(Detecting Fluoroquinolone Resistance of *Salmonella sp* Using Nalidixic Acid Susceptibility Test)

Lim Bing Tiam¹, Tjan Sian Hwa², Sri Mulyani², Widiyani², Diyah Asmawati², Prastika N², Meyra Fajarochwati²

ABSTRACT

Fluoroquinolone is used as first line drug for *Salmonella sp* infection, but there were reports of increasing treatment failure with fluoroquinolone in infection caused by *Salmonella sp*, which in vitro is still susceptible to fluoroquinolone. The identification of nalidixic acid resistance, a first generation quinolone provides a high sensitivity and specificity for the detection of such fluoroquinolone resistance. The researchers aim is to study the prevalence and the minimum ciprofloxacin inhibitory concentration of nalidixic acid resistant but fluoroquinolone sensitive *Salmonella sp* at Premier Jatinegara Hospital. Blood cultures sent to Premier Jatinegara Hospital Laboratory during 2010 were evaluated according to Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines. Identification and MIC susceptibility testing were determined by VITEK® 2 Compact (Biomerieux®) and nalidixic acid susceptibility testing was performed by disc diffusion method according to Kirby Bauer. Thirty eight *Salmonella sp* isolates were identified, all were susceptible to ciprofloxacin (MIC ≤ 0,25 mg/L), but 5 (13,2%) isolates were resistant to nalidixic acid and reported as resistant. This study found that 13,2% of *Salmonella sp* were resistant to fluoroquinolone but not detected by the recommended CLSI breakpoint values. The researchers recommend that nalidixic acid testing be included in *Salmonella sp* susceptibility testing in Indonesia and consider 3rd generation cephalosporin as the first line drug before a susceptibility test result is available.

Key words: *Salmonella*, fluoroquinolone, resistance, nalidixic acid susceptibility test

ABSTRAK

Fluorokuinolon merupakan pengobatan lini pertama infeksi *Salmonella sp*, tetapi dilaporkan adanya peningkatan kegagalan pengobatan fluorokuinolon untuk infeksi *Salmonella sp* yang pada pemeriksaan in vitro didapatkan masih peka terhadap fluorokuinolon. Pengenalan adanya resistensi asam nalidiksats, salah satu kuinolon generasi pertama mempunyai kepekaan dan kekhasan yang tinggi untuk menemukan resistensi fluorokuinolon tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan prevalensi dan konsentrasi hambatan terkecil siprofloksasin untuk *Salmonella sp* yang peka terhadap fluorokuinolon tetapi resisten terhadap asam nalidiksats di rumah sakit Premier Jatinegara. Biakan darah yang dikirim ke laboratorium rumah sakit Premier Jatinegara pada tahun 2010 diperiksa menurut pedoman *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Pengenalan dan uji kepekaan dengan cara kadar hambatan terkecil dilakukan dengan alat VITEK® 2 Compact (Biomerieux®), sedangkan uji kepekaan asam nalidiksats dilakukan dengan cara difusi cakram menurut Kirby Bauer. Pada penelitian ini didapatkan 38 isolat *Salmonella sp* yang semuanya peka terhadap siprofloksasin (MIC ≤ 0,25 mg/L). Lima (5) (13,2%) dari isolat didapatkan resisten terhadap asam nalidiksats serta dilaporkan sebagai resisten terhadap siprofloksasin. Kami menganjurkan agar asam nalidiksats juga dimasukkan pada uji kepekaan antibiotik untuk *Salmonella sp* di Indonesia dan pemakaian sefalosporin generasi ketiga sebagai pengobatan lini pertama sebelum didapatkan hasil uji kepekaan.

Kata kunci: Deteksi, salmonella, fluorokuinolon, uji kepekaan asam nalidiksats, resisten

PENDAHULUAN

Salmonella adalah bakteri Gram negatif batang fakultatif anaerob, berdaya gerak (motil) dan termasuk golongan *Enterobacteriaceae*. Berdasarkan antigen O dan H *Salmonella* dapat dibagi menjadi lima (5) serogrup (A,B,C,D,E) dan lebih dari 2400 serotipe.¹ Infeksi oleh *Salmonella enterica* merupakan penyakit endemis di Asia Tenggara, Selatan dan Tengah, serta Afrika dan Amerika Selatan dengan jumlah penyakit tertinggi dijumpai di Asia Tenggara

dan Asia Selatan.²⁻⁶ *Samonella enterica serovar typhi* dan *paratyphi* diperkirakan menyebabkan sekitar 25.000.000 angka kesakitan dan 200.000 angka kematian tiap tahun.²⁻⁴ Salah satu masalah utama dalam penanganan infeksi *Salmonella sp*. adalah resistensi yang timbul terhadap antibiotik yang dapat terjadi karena penggunaannya yang tidak terkendali dan tidak tepat.^{2,3} Kegagalan pengobatan fluorokuinolon pada isolat yang dengan uji kepekaan peka terhadap fluorokuinolon dilaporkan meningkat, terutama di benua Asia.^{7,9} Kegagalan

¹ Consultant Clinical Microbiologist RS Premier Jatinegara. E-mail: binglim@hotmail.com

² Laboratorium Klinik RS Premier Jatinegara

ini bukan disebabkan karena gangguan absorpsi, penembusan ke jaringan seperti abses, interaksi dengan obat lain, atau resistensi yang timbul selama pengobatan antibiotik. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* melaporkan pemberian golongan fluorokuinolon untuk infeksi sistemik *Salmonella sp* yang mempunyai kadar hambatan terkecil siprofloksasin > 0,064 mg/L memberikan tanggapan klinis yang buruk. Resistensi yang terjadi disebabkan mutasi *gyr A* gen *Salmonella* yang menyebabkan resistensi terhadap asam nalidiksat.⁹ *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* menganjurkan uji kepekaan dengan asam nalidiksat bagi semua isolat *Salmonella sp* yang peka terhadap golongan fluorokuinolon. Bagi isolat yang resisten terhadap asam nalidiksat harus dilaporkan kemungkinan terjadi kegagalan pengobatan atau tanggapan yang lambat di infeksi ekstra intestin.¹⁰

Fluorokuinolon adalah antibiotik yang relatif tidak mahal, mudah didapat dan dapat diberikan secara oral. Antibiotik ini sering dipakai dalam pengobatan infeksi *Salmonella sp* untuk orang dewasa, sebab berkepekaan lingkup buatan (*in vitro*) yang tinggi dan mempunyai aktivitas klinis yang baik.^{7,11} Di samping itu dengan ditemukannya peningkatan infeksi *Salmonella typhi* dengan resistensi ganda, fluoroquinolon menjadi obat pilihan utama untuk demam tifoid. Namun, dalam beberapa tahun terakhir dilaporkan terdapat peningkatan kegagalan pengobatan fluorokuinolon untuk infeksi *Salmonella sp* walaupun peka pada uji kepekaan siprofloksasin di lingkup buatan.^{2,7,10,12-15,21} Chau *et al*¹⁴ melaporkan adanya peningkatan resistensi asam nalidiksat yang tajam di Vietnam Selatan, semula 4% pada tahun 1993 menjadi 50% pada tahun 2004. Sering kali resistensi ini disertai juga dengan resistensi terhadap antibiotik lainnya.

Berdasarkan penggolongan CLSI, isolat *enterobacteriaceae* dengan kadar hambatan siprofloksasin terkecil ≤ 1 mg/L dilaporkan peka terhadap siprofloksasin. Walaupun demikian, dalam beberapa telitian didapatkan penurunan kepekaan terhadap siprofloksasin di isolat yang berkadar hambatan terkecil ≤ 1 mg/L.^{12,13,16} Kadiravan⁸ mendapatkan semua pasien yang mengalami kegagalan pengobatan fluorokuinolon berkadar hambatan terkecil siprofloksasin 0,125–0,5 mg/L.

Fluorokuinolon adalah antimikroba berspektrum luas yang bekerja di DNA gyrase (*gyrA* and *gyrB*) dan gen topoisomerase IV (*parE* and *parC*) yang terdapat di *Salmonella enterica*. Penurunan kepekaan lingkup hidup (*in vivo*) terhadap fluorokuinolon didapatkan di kuman *Salmonella sp* yang mengalami mutasi satu titik di daerah yang menentukan resistensi kuinolon di *gyrA*. Mutasi satu titik di daerah yang menentukan resistensi kuinolon di *gyrA* selain menyebabkan

resistensi terhadap asam nalidiksat, salah satu kuinolon non-fluorinasi berspektrum sempit juga menyebabkan penurunan kepekaan terhadap fluoroquinolon.^{2,14,17-19} Mutasi satu titik menyebabkan peningkatan kadar hambatan terkecil fluoroquinolon, tetapi biasanya masih berada di bawah ≤ 1 mg/L. Resistensi fluoroquinolon berdasarkan penggolongan CLSI (≥ 1 mg/L) dapat ditemukan bila terdapat lebih dari satu mutasi di gen DNA gyrase atau topoisomerase IV.^{9,19,22} Hakanen¹² mendapatkan mutasi gen *gyr A* di 94% isolat *Salmonella sp* yang resisten terhadap asam nalidiksat, dan mutasi ini tidak dijumpai di isolat yang peka terhadap asam nalidiksat. Oleh karena itu resistensi yang didapatkan terhadap asam nalidiksat merupakan petunjuk penurunan kepekaan terhadap siprofloksasin.

Galur *Salmonella* yang peka terhadap fluorokuinolon, tetapi resisten terhadap asam nalidiksat berhubungan dengan kegagalan pengobatan atau tanggapan yang lambat di penderita yang terinfeksi *Salmonella sp* ekstra intestin yang diobati dengan fluorokuinolon.^{5,8,16} Dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi *Salmonella typhi* yang peka terhadap asam nalidiksat, pada pasien yang terinfeksi dengan *Salmonella typhi* yang resisten terhadap asam nalidiksat terdapat riwayat demam yang lebih lama, frekuensi pembesaran hati dan kadar enzim aspartate aminotransferase lebih tinggi, serta lebih sering terjadi komplikasi.^{5,20} Diduga tanggapan klinis yang buruk ini disebabkan karena keterlambatan pemberian antibiotik yang sesuai. Pemberian antibiotik yang tepat sangat penting untuk menurunkan angka kematian infeksi oleh *Salmonella sp*.² Isolat *Salmonella sp* yang resisten terhadap asam nalidiksat juga lebih sering diisolasi dari biakan darah daripada isolat yang peka terhadap asam nalidiksat yang diduga juga berkaitan dengan infeksi yang lebih berat.^{7,12}

Pedoman uji kepekaan menurut CLSI dan EUCAST menyarankan agar isolat *Salmonella sp* yang peka terhadap golongan fluorokuinolon juga diuji dengan asam nalidiksat. Isolat yang peka terhadap fluoroquinolon serta asam nalidiksat dilaporkan peka terhadap golongan fluorokuinolon, sedangkan pada isolat yang peka terhadap fluorokuinolon tetapi resisten terhadap asam nalidiksat harus dilaporkan akan kemungkinan terjadinya kegagalan pengobatan dengan fluoroquinolon.¹⁰

Sejauh yang para peneliti ketahui di Indonesia belum ada data mengenai infeksi *Salmonella sp* yang peka terhadap fluorokuinolon, tetapi resisten terhadap asam nalidiksat. Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan data frekuensi *Salmonella sp* yang peka terhadap fluorokuinolon, tetapi resisten terhadap asam nalidiksat dan juga untuk mengetahui kadar hambatan terkecil (MIC) siprofloksasin di galur

Salmonella sp yang resisten terhadap asam nalidiksat di Rumah Sakit Premier Jatinegara.

METODE

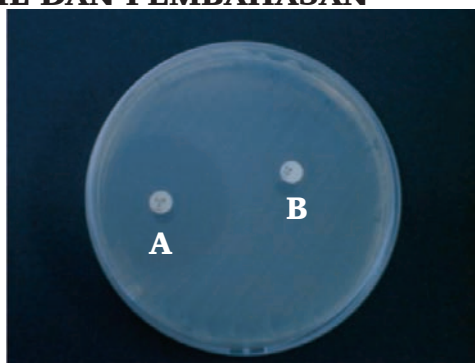
Sampel penelitian adalah biakan darah yang dikirim ke laboratorium klinik RS Premier Jatinegara mulai 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010. Biakan darah ditanam dalam media biakan darah BactAlert (Biomerieux®). Isolat yang tumbuh dimurnikan di media agar darah domba dan agar *Mac Conkey*, serta diidentifikasi dengan menggunakan alat VITEK® 2 Compact (Biomerieux®). Uji kepekaan terhadap siprofloksasin dilakukan dengan mengukur kadar hambatan terkecil menggunakan alat VITEK® 2 Compact (Biomerieux®). Seperti yang berlaku untuk *Enterobacteriaceae* pada umumnya, hasil dikatakan peka bila kadar hambatan terkecil < 1 mg/L dan resisten bila kadar hambatan terkecil > 4 mg/L. Uji kepekaan terhadap asam nalidiksat dilakukan sesuai pedoman CLSI 2010 untuk cara difusi cakram menurut Kirby Bauer dengan memakai agar *Muller Hinton* dan cakram asam nalidiksat 30ug. Hasil dikatakan peka bila diameter hambatan ≥ 19 mm dan resisten bila diameter ≤ 13 mm.¹⁰

Didasari hasil 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2010 dari biakan darah yang positif, didapatkan 38 isolat *Salmonella sp*. Semua isolat yang ditemukan tersebut peka terhadap siprofloksasin (dengan kadar hambatan terkecil ≤ 0,25 mg/L). Pada pengujian kepekaan dengan cakram asam nalidiksat 30 µg, lima (5) dari 38 (13,2%) isolat resisten terhadap asam nalidiksat, yaitu terdiri dari tiga isolat *Salmonella paratyphi A* dan dua isolat *Salmonella paratyphi B*.

Pada penelitian ini didapatkan 13,2% *Salmonella sp*. peka terhadap siprofloksasin, tetapi resisten terhadap asam nalidiksat. Data yang dijumpai di RS Premier Jatinegara mirip dengan yang didapatkan di India pada tahun 1995–1996 (14%). Laporan di berbagai negara mengenai *Salmonella sp*. yang peka terhadap siprofloksasin, tetapi resisten terhadap asam nalidiksat dilaporkan meningkat dari tahun ke tahun dengan ragam dari 3,9-78%.^{8-9,15,20-21} Chau¹⁴ melaporkan pada isolat *S.typhi* dari delapan (8) negara Asia didapatkan frekuensi resistensi terhadap asam nalidiksat berkisar antara 5–51%.¹⁴

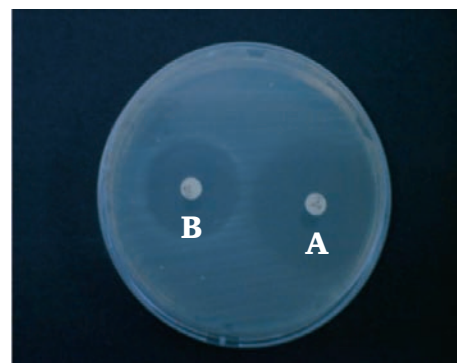
Pada penelitian ini dijumpai tiga (3) dari lima (5) *Salmonella sp*. yang resisten terhadap asam nalidiksat adalah serotipe *Salmonella paratyphi A*. Stevenson⁷ juga mendapatkan resistensi asam nalidiksat terbanyak di serotipe *Salmonella paratyphi A*. Jumlah

HASIL DAN PEMBAHASAN



RESISTEN TERHADAP FLUOROKUINOLON

- A. Cakram siprofloksasin : peka
- B. Cakram asam nalidiksat : resisten



PEKA TERHADAP FLUOROKUINOLON

- A. Cakram siprofloksasin : peka
- B. Cakram asam nalidiksat : peka

Gambar 1. Uji kepekaan difusi cakram asam nalidiksat dan siprofloksasin

Tabel 1. Pelaporan hasil uji kepekaan kuman *Salmonella sp*.

| MIC siprofloksasin (VITEK® 2Compact) | Uji Cakram siprofloksasin | Uji Cakram asam nalidiksat | Pelaporan hasil siprofloksasin |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ≤ 0,25 mg/L | S | S | S |
| > 0,25 mg/L | R | R | R |

S= peka (sensitif), R= resisten

S. paratyphi A di isolat yang resisten terhadap asam nalidiksat jauh lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah *S. paratyphi A* di isolat yang peka terhadap asam nalidiksat. Pada penelitian ini tidak dijumpai keberadaan *Salmonella typhi* yang resisten terhadap asam nalidiksat.

Peningkatan kadar hambatan terkecil siprofloksasin merupakan salah satu petunjuk penurunan kepekaan terhadap fluorokuinolon.^{2,22} Pada penelitian ini didapatkan kadar hambatan terkecil siprofloksasin $\leq 0,25$ mg/L. Karena keterbatasan VITEK® 2 Compact, besar kadar hambatan terkecil $< 0,25$ mg/L tidak dapat dikuantifikasi. Di telitian terdahulu didapatkan penurunan kepekaan dan kegagalan pengobatan siprofloksasin di isolat dengan kadar hambatan terkecil ≤ 1 mg/L. Threfall¹⁶ mendapatkan 62% galur *S. typhi* dan 97% galur *S. paratyphi* resisten derajat rendah dan berkadar hambatan terkecil 0,25–1 mg/L.^{8,10,12,16,21,23} Isolat *Salmonella* yang berkadar hambatan terkecil siprofloksasin $> 0,25$ mg/L mempunyai kemungkinan lebih besar untuk resisten terhadap asam nalidiksat dibandingkan dengan yang berkadar hambatan terkecil yang lebih rendah.^{8,16} Hakanen¹² pada penelitiannya mendapatkan mutasi gen *gyrA* di semua isolat yang berkadar hambatan terkecil siprofloksasin $> 0,125$ mg/L.

Menurut pedoman uji kepekaan CLSI, acuan kadar hambatan terkecil siprofloksasin terhadap *Salmonella sp* sama dengan golongan *Enterobacteriaceae* lainnya, yaitu dikatakan peka bila kadar hambatan terkecil ≤ 1 mg/L dan resisten bila ≥ 4 mg/L¹⁰. Bila menggunakan acuan ini, maka *Salmonella sp* dengan penurunan kepekaan terhadap siprofloksasin akan digolongkan peka terhadap siprofloksasin, sehingga tidak ditemukan adanya resistensi. Di Indonesia uji kepekaan antibiotik berdasarkan kadar hambatan terkecil masih jarang digunakan. Pada umumnya laboratorium di Indonesia menggunakan metode difusi cakram dengan cakram siprofloksasin 5 mg/L yang juga tidak dapat menemukan penurunan kepekaan terhadap siprofloksasin.^{11,21} Hakanen¹² pada penelitiannya mendapatkan isolat yang resisten terhadap asam nalidiksat dengan *standard* CLSI terdapat penurunan diameter inhibisi siprofloksasin, walaupun secara acuan masih peka terhadap siprofloksasin.

Di beberapa telitian didapatkan hampir semua isolat yang memperlihatkan penurunan kepekaan terhadap siprofloksasin juga resisten terhadap asam nalidiksat.^{9,12,16} Hakanen¹² mendapatkan semua isolat yang memperlihatkan penurunan kepekaan terhadap siprofloksasin (0,125–0,5 mg/L) juga resisten terhadap asam nalidiksat, sementara hanya 1,3% isolat yang peka terhadap siprofloksasin resisten terhadap asam nalidiksat. Resistensi terhadap asam nalidiksat sebagai petanda penurunan kepekaan golongan fluorokuinolon berkepekaan dan

berkekehasan berturut-turut 100% dan 87,3% untuk mengenali isolat yang berkadar hambatan terkecil siprofloksasin $\geq 0,125$ mg/L.¹² CLSI menyarankan uji kepekaan menggunakan asam nalidiksat untuk semua isolat *Salmonella* dari luar saluran pencernaan. Untuk isolat *Salmonella* yang peka terhadap siprofloksasin tetapi resisten terhadap asam nalidiksat harus dilaporkan kemungkinan terjadi kegagalan pengobatan atau tanggapan yang lambat bila diberi pengobatan siprofloksasin.¹⁰

Semua isolat *Salmonella sp.* pada penelitian ini didapatkan masih relatif peka terhadap kloramfenicol, kotrimoksazol dan sefalosporin generasi ke-3. Hal ini serupa dengan laporan dari para peneliti sebelumnya.^{14,24}

SIMPULAN DAN SARAN

Didasari sampel darah yang diteliti didapatkan 13,2% isolat *Salmonella sp.* peka terhadap siprofloksasin tetapi resisten terhadap asam nalidiksat. Isolat tersebut sebaiknya dilaporkan resisten terhadap golongan flurokuinolon karena tidak peka bila diobati dengan golongan fluorokuinolon. Di telitian ini dan juga telitian lain di Indonesia, kepekaan terhadap sefalosporin generasi 3 masih tinggi, sehingga sefalosporin generasi ke-3 seperti seftriakson dapat dipakai sebagai antibiotik pilihan untuk bakteremi yang disebabkan oleh *Salmonella* sampai didapatkan hasil uji kepekaan.

Sebelum pengobatan antibiotik untuk dugaan infeksi *Salmonella*, sebaiknya diuji biakan dan kepekaan kuman. Uji kepekaan dengan asam nalidiksat seharusnya juga dilakukan untuk menemukan adanya penurunan kepekaan terhadap flurokuinolon. Penurunan kepekaan terhadap fluorokuinolon harus diberitahukan kepada dokter yang merawat agar dapat diberikan antibiotik lain yang masih peka. Di samping itu perlu pemantauan berkelanjutan frekuensi resistensi *Salmonella* terhadap flurokuinolon, karena penggunaan siprofloksasin sebagai antibiotik lini utama untuk pengobatan *Salmonella* pada daerah dengan prevalensi resistensi yang tinggi dapat menyebabkan tingginya kegagalan pengobatan dan komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murray PR., Baron EJ, Jorgensen JM, Phaller MA eds. *Escherichia, Shigella, and Salmonella*. In: Manual of Clinical Microbiology. 9th ed., Washington DC, ASM Press, 2007; Chapter 43.
2. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. Clin Infect Dis 2010; 50: 241–6.
3. Boyle EC, Bishop JL, Grass GA, Finlay BB. Meeting review. *Salmonella*: from Pathogenesis to Therapeutics. J Bacteriol. 2007; 189(5): 1489–95.

4. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 346–53.
5. Crump JA, Kretsinger K, Gay K et al. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreases susceptibility to fluoroquinolones: a United States FoodNet multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1278–84.
6. Thaver D, Zaidi AKM, Critchley J, Azmatullah A, Madni SA, Bhutta ZA. A comparison of fluoroquinolones versus other antibiotics for treating enteric fever: meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1865. Available from: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1865>.
7. Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. Increase in Nalidixic Acid Resistance among Non-Typhi *Salmonella enterica* Isolates in the United States from 1996 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(1): 195–7.
8. Kadiravan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infect Dis* 2005;5:37. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/37>.
9. Crump JA, Barret TJ, Nelson JT and Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone break points for *Salmonella enterica* serotype typhi and for non typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1): 75–81.
10. Cockerill FR et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty First Information Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute 2010;31(1):46.
11. Gorman R, Adley CC. Nalidixic acid resistant strains of *Salmonella* showing decreased susceptibility to fluoroquinolones in the mid-west region of the Republic of Ireland. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1047–9.
12. Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of Decreased Fluoroquinolone Susceptibility in *Salmonellas* and Validation of Nalidixic Acid Screening Test. *J Clin Microbiol* 1999; 37(11): 3572–7.
13. Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA, Smith HR, Lacey S. Ciprofloxacin resistant *Salmonella typhi* and treatment failure. *Lancet* 1999; 353: 1590–1.
14. Chau TT, Campbell JI, Galindo GM, Van GMH, To SD, TTN Tran et al. Antimicrobial Drug Resistance of *Salmonella enterica* Serovar Typhi in Asia and Molecular Mechanism of Reduced Susceptibility to the Fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(12): 4315–23.
15. Hakanen AJ, Kotilainen P, Pitkanen S, Huikko S, Siitonen A, Huovinen P. Reduction in fluoroquinolone susceptibility among non-typhoidal strains of *Salmonella enterica* isolated from Finnish patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 569–72.
16. Threlfall EJ, Ward LR. Decreased Susceptibility to Ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotype Typhi, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3): 448–50.
17. Eaves DJ, Randall L, Gray DT, Buckley A, Woodward MJ, White AP, Piddock LJV. Prevalence of Mutations within the Quinolone Resistance-Determining Region of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* and Association with Antibiotic Resistance in Quinolone-Resistant *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(10): 4012–5.
18. Hirose K, Hashimoto A, Tamura K, Kawamura Y, Ezaki T, Sagara H, Watanabe H. DNA Sequence Analysis of DNA Gyrase and DNA Topoisomerase IV Quinolone Resistance-Determining Regions of *Salmonella enterica* Serovar Typhi and Serovar Paratyphi A. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(10): 3249–52.
19. Turner AK, Nair S, Wain J. The acquisition of full fluoroquinolone resistance in *Salmonella typhi* by accumulation of point mutations in the topoisomerase targets. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 733–40.
20. Wain J, Hoa NTT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, Day NPJ, Solomon T, White NJ, Piddock LJV, Parry CM. Quinolone-Resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: Molecular Basis of Resistance and Clinical Response to Treatment. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1404–10.
21. Threlfall EJ, Skinner JA, Ward LR. Detection of decreased in vitro susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 735–48.
22. Remuka K, Sood S, Das BK, Kapil A. High-level ciprofloxacin resistance in *Salmonella enterica* serotype typhi in India. *J Med Microbiol* 2005; 54: 999–1000.
23. Chuang et al. Surveillance of antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* serotype typhi in seven Asian countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98(7): 413–22.
24. Mulyana Y. Sensitivitas *Salmonella sp* penyebab demam typhoid terhadap beberapa antibiotik di Rumah Sakit Immanuel Bandung. *Majalah Kedokteran Bandung* 2009; 41(3).