Journal of Innovative and Creativity
Journal Homepage: https://joecy.org/index.php/joecy
e-mail: journaljoecy@gmail.com

Faculty of Education
University of Pahlawan Tuanku Tambusai
ISSN 2775-771X (Online)
ISSN 2962-570X (Printed)
6 (2) 2026, Page: 35245-35259

Antibiotic Resistance in Typhoid Fever: Tantangan Terapi di Era Multidrug-Resistant Salmonella Typhi

Susanto Salim[1], Fernando[2], Ely Harastia Manullang[3], Chelsa Lilis GRS Situmorang[4], Grace Eliana Benedicta Laia[5], George Azriel Buala Nama Laia[6]

[1]Departemen Internal Medicine Hematologi (Hematologi-Onkologi Medik)
[2,3,4,5,6] Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen

*Email: chelsalilis@gmail.com
Corresponding Author: Chelsa Lilis GRS Situmorang, chelsalilis@gmail.com

Published: Juni, 2026

ABSTRAK

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik akibat *Salmonella Typhi* yang masih menjadi masalah kesehatan global dengan estimasi 11–21 juta kasus setiap tahun, terutama di wilayah dengan sanitasi terbatas. Penggunaan antibiotik yang luas sejak pertengahan abad ke-20 telah mendorong munculnya resistensi bertahap terhadap berbagai antibiotik, termasuk chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolone, hingga sefalosporin generasi ketiga, serta berkembangnya strain multidrug-resistant (MDR) dan extensively drug-resistant (XDR).Artikel ini bertujuan meninjau pola resistensi antibiotik pada *Salmonella Typhi*, mekanisme yang mendasarinya, serta implikasinya terhadap terapi klinis dan kesehatan masyarakat. Penelitian disusun sebagai artikel review naratif dengan pencarian literatur melalui basis data PubMed dan Google Scholar menggunakan kata kunci terkait resistensi antibiotik pada demam tifoid. Seleksi dilakukan berdasarkan relevansi judul, abstrak, dan ketersediaan teks lengkap dalam rentang publikasi 10 tahun terakhir. Data disintesis secara deskriptif berdasarkan tema utama epidemiologi, evolusi resistensi, mekanisme resistensi, pola resistensi terkini, serta strategi penanggulangan. Berdasarkan penelitian ini diketahui bahwa resistensi antibiotik menunjukkan variasi geografis dengan dominasi resistensi fluoroquinolone di Asia dan peningkatan MDR di Afrika, serta munculnya XDR sejak 2016 di Pakistan. Mekanisme resistensi melibatkan transfer gen melalui plasmid, mutasi kromosomal seperti pada gen *gyrA* dan *parC*, serta faktor virulensi yang mendukung persistensi infeksi. Terapi yang masih efektif meliputi azithromycin, ceftriaxone, dan carbapenem, meskipun pilihan terapi semakin terbatas pada kasus MDR dan XDR. Berdasarkan penelitian ini disimpulkan bahwa resistensi antibiotik pada *Salmonella Typhi* terus berkembang dan menimbulkan tantangan signifikan dalam terapi demam tifoid. Pendekatan terpadu melalui penggunaan antibiotik rasional, vaksinasi, perbaikan sanitasi, dan surveillance resistensi diperlukan untuk mengendalikan penyebaran resistensi dan meningkatkan keberhasilan terapi.

Kata Kunci: Demam Tifoid, *Salmonella Typhi*, Resistensi Antibiotik, Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant, Terapi Antibiotik

ABSTRACT

Typhoid fever is a systemic infection caused by Salmonella Typhi which remains a global health problem with an estimated 11–21 million cases annually, especially in areas with limited sanitation. The widespread use of antibiotics since the mid-20th century has led to the gradual emergence of resistance to various antibiotics, including chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluoroquinolones, and third-generation cephalosporins, as well as the development of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) strains. This article aims to review antibiotic resistance patterns in Salmonella Typhi, the underlying mechanisms, and their implications for clinical therapy and public health. The study was structured as a narrative review article with a literature search through PubMed and Google Scholar databases using keywords related to antibiotic resistance in typhoid fever. Selection was based on the relevance of titles, abstracts, and the availability of full texts within the last 10 years of publications. Data were synthesized descriptively based on the main themes of epidemiology, resistance evolution, resistance mechanisms, current resistance patterns, and control strategies. This study revealed that antibiotic resistance exhibits geographic variation, with a predominance of fluoroquinolone resistance in Asia and an increase in MDR in Africa, as well as the emergence of XDR in Pakistan since 2016. Resistance mechanisms involve gene transfer via plasmids, chromosomal mutations such as in the gyrA and parC genes, and virulence factors that support infection persistence. Effective therapies include azithromycin, ceftriaxone, and carbapenems, although treatment options are increasingly limited in MDR and XDR cases. This study concluded that antibiotic resistance in Salmonella Typhi continues to evolve and poses a significant challenge in typhoid fever therapy. An integrated approach through rational antibiotic use, vaccination, improved sanitation, and resistance surveillance is needed to control the spread of resistance and increase therapeutic success.

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Atibution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh Salmonella enterica subspecies enterica serovar Typhi (Salmonella Typhi) dan tetap menjadi masalah kesehatan global dengan beban penyakit yang signifikan, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah. (Marchello et al., 2020) Penyakit ini dilaporkan berkontribusi terhadap jutaan kasus setiap tahun dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tetap tinggi di wilayah endemik seperti Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika. (Khan & Shamim, 2022) Diagnosis klinis demam tifoid seringkali sulit ditegakkan karena gejala yang tidak spesifik dan keterbatasan akses terhadap pemeriksaan laboratorium seperti kultur darah di banyak daerah endemik. (Appiah et al., 2023)

Terapi antibiotik telah menjadi pilar utama dalam pengelolaan demam tifoid sejak pertengahan abad ke-20, dengan chloramphenicol sebagai terapi lini pertama yang awalnya menunjukkan efektivitas klinis yang baik. (Singhal et al., 2024) Namun, penggunaan antibiotik secara luas dilaporkan diikuti oleh munculnya resistensi terhadap chloramphenicol, yang kemudian diikuti oleh penggunaan alternatif seperti ampicillin dan trimethoprim-sulfamethoxazole. (Singhal et al., 2024) Seiring waktu, resistensi terhadap ketiga antibiotik lini pertama ini berkembang dan dilaporkan secara luas di berbagai wilayah endemik. (Id et al., 2018)

Perkembangan resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi terus berlanjut dengan meningkatnya penggunaan fluoroquinolone sebagai terapi utama, yang kemudian juga diikuti oleh munculnya resistensi terhadap kelompok antibiotik tersebut. (Marchello et al., 2020) Selanjutnya, sefalosporin generasi ketiga seperti ceftriaxone digunakan sebagai pilihan terapi, terutama pada kasus dengan resistensi terhadap antibiotik sebelumnya. (Marchello et al., 2020) Munculnya strain multidrug-resistant (MDR) dan extensively drug-resistant (XDR) Salmonella Typhi dilaporkan menunjukkan peningkatan kompleksitas dalam pengelolaan terapi demam tifoid. (Walker et al., 2023)

Resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan melibatkan berbagai mekanisme, termasuk transfer gen resistensi melalui plasmid serta mutasi kromosomal yang memengaruhi target antibiotik. (Khan & Shamim, 2022) Mekanisme ini memungkinkan bakteri untuk bertahan terhadap berbagai kelas antibiotik yang sebelumnya efektif, sehingga berkontribusi terhadap perubahan pola resistensi secara global. (Khan & Shamim, 2022) Selain itu, faktor virulensi yang dimiliki oleh Salmonella Typhi juga dilaporkan berperan dalam kemampuan bakteri untuk bertahan di dalam sel host, yang dapat berkontribusi terhadap persistensi infeksi. (Khan & Shamim, 2022)

Pola resistensi yang terus berkembang ini dilaporkan memiliki implikasi penting terhadap praktik klinis, terutama dalam pemilihan terapi empiris yang sesuai dengan pola resistensi lokal. (Marchello et al., 2020) Ketidaksesuaian antara terapi empiris dan pola resistensi dilaporkan dapat berhubungan dengan kegagalan terapi dan perpanjangan durasi penyakit. (Bashir et al., 2025) Selain itu, keterbatasan pilihan antibiotik yang efektif pada kasus MDR dan XDR juga dilaporkan menjadi tantangan dalam pengelolaan klinis. (Walker et al., 2023)

Dari perspektif kesehatan masyarakat, penyebaran strain resisten dilaporkan berkaitan dengan berbagai faktor, termasuk mobilitas global melalui perjalanan internasional serta kondisi sanitasi yang tidak memadai di wilayah endemik. (Walker et al., 2023) Faktor sosial dan ekonomi, termasuk keterbatasan infrastruktur kesehatan dan penggunaan antibiotik yang tidak rasional, juga dilaporkan berkontribusi terhadap meningkatnya resistensi antimikroba. (Singhal et al., 2024) Kondisi ini menunjukkan bahwa resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi merupakan masalah yang melibatkan berbagai aspek klinis, epidemiologis, dan kesehatan masyarakat. (Albreiki & Antony, 2025)

Berdasarkan perkembangan tersebut, artikel ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis pola resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi, mekanisme yang mendasarinya, serta implikasinya terhadap terapi dan kesehatan masyarakat berdasarkan literatur yang tersedia. (Marchello et al., 2020)

METODE

Penelitian ini disusun sebagai suatu artikel review yang bertujuan untuk mengkaji pola resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi, mekanisme yang mendasarinya, serta implikasinya terhadap terapi dan kesehatan masyarakat berdasarkan literatur yang tersedia. Pendekatan yang digunakan adalah tinjauan naratif terhadap artikel ilmiah yang relevan dengan topik resistensi antibiotik pada demam tifoid.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis menggunakan basis data daring, termasuk Google Scholar dan PubMed, dengan menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan topik, seperti "Salmonella Typhi", "typhoid fever", "antimicrobial resistance", "multidrug-resistant", dan "extensively drug-resistant". Kombinasi kata kunci digunakan untuk memperoleh artikel yang secara spesifik membahas resistensi antibiotik, mekanisme resistensi, serta implikasi terapi pada demam tifoid. Pencarian dibatasi pada artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir untuk memastikan relevansi data terhadap perkembangan terbaru.

Seleksi artikel dilakukan secara bertahap berdasarkan judul, abstrak, dan ketersediaan teks lengkap. Artikel yang dipilih adalah artikel yang secara langsung membahas resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi, termasuk artikel review, studi epidemiologi, serta laporan terkait mekanisme resistensi dan terapi. Artikel yang tidak relevan, tidak tersedia dalam teks lengkap, atau tidak berfokus pada Salmonella Typhi dikeluarkan dari proses seleksi. Selain itu, artikel dengan fokus non-klinis atau yang tidak membahas aspek resistensi antibiotik juga tidak disertakan.

Setelah proses seleksi, sejumlah artikel yang memenuhi kriteria inklusi digunakan sebagai sumber utama dalam penyusunan artikel ini. Data dari artikel yang terpilih kemudian diekstraksi secara manual dengan mengidentifikasi poin-poin utama yang berkaitan dengan epidemiologi, pola resistensi, mekanisme resistensi, serta implikasi klinis dan kesehatan masyarakat. Proses ekstraksi dilakukan dengan membaca bagian abstrak, hasil, dan diskusi dari masing-masing artikel untuk memperoleh informasi yang relevan dengan tujuan penulisan.

Sintesis data dilakukan secara deskriptif dengan mengelompokkan temuan berdasarkan tema utama, yaitu beban penyakit, evolusi resistensi antibiotik, mekanisme resistensi, pola resistensi terkini, implikasi klinis, serta strategi penanggulangan. Pendekatan ini digunakan untuk menyusun alur pembahasan yang sistematis dan memudahkan interpretasi hasil dari berbagai sumber literatur yang memiliki variasi dalam desain dan metode penelitian.

Tidak dilakukan analisis statistik kuantitatif dalam artikel ini, karena tujuan utama adalah memberikan gambaran komprehensif mengenai resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi berdasarkan literatur yang tersedia. Variasi dalam desain studi, metode pengumpulan data, serta populasi yang diteliti dipertimbangkan dalam interpretasi hasil untuk menjaga konsistensi dan relevansi pembahasan.

HASIL

Global Burden and Epidemiology of Typhoid Fever

Global incidence and mortality

Demam tifoid tetap menjadi masalah kesehatan global dengan estimasi sekitar 11–21 juta kasus setiap tahun di seluruh dunia. (Appiah et al., 2023) Penyakit ini berkontribusi terhadap angka kematian yang signifikan, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan keterbatasan akses terhadap air bersih dan sanitasi. (Appiah et al., 2023) Distribusi geografis menunjukkan beban penyakit yang lebih tinggi di wilayah Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika, yang secara konsisten dilaporkan sebagai daerah endemik dengan insidensi tinggi. (Khan & Shamim, 2022).

Regional distribution of antimicrobial resistance

Pola resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi menunjukkan variasi regional yang jelas. Di Asia, resistensi terhadap fluoroquinolone dilaporkan luas dan menjadi salah satu pola dominan dalam beberapa dekade terakhir. (Id et al., 2018) Sebaliknya, di Afrika terjadi peningkatan proporsi strain multidrug-resistant (MDR) seiring waktu berdasarkan data longitudinal. (Id et al., 2018) Selain itu, Pakistan dilaporkan sebagai pusat munculnya strain extensively drug-resistant (XDR) sejak tahun 2016, dengan kontribusi signifikan terhadap penyebaran global. (Walker et al., 2023)

Risk factors for transmission and resistance spread

Faktor risiko utama dalam transmisi dan penyebaran resistensi meliputi kondisi sanitasi yang buruk serta keterbatasan akses terhadap air bersih, yang memfasilitasi penularan fekal-oral. (Appiah et al., 2023) Urbanisasi yang cepat dan kepadatan penduduk juga berkontribusi terhadap peningkatan penyebaran penyakit di wilayah endemik. (Singhal et al., 2024) Selain itu, mobilitas global melalui perjalanan internasional telah dikaitkan dengan penyebaran lintas negara dari strain resisten, termasuk XDR Salmonella Typhi. (Walker et al., 2023)

Evolution of Antibiotic Resistance in Salmonella Typhi

Historical first-line antibiotic resistance

Pengobatan awal demam tifoid pada pertengahan abad ke-20 didominasi oleh penggunaan chloramphenicol yang menunjukkan efektivitas klinis signifikan pada awal penggunaannya. (Singhal et al., 2024) Namun, resistensi terhadap chloramphenicol mulai dilaporkan dalam waktu singkat setelah penggunaan luas, diikuti dengan penggunaan ampicillin dan cotrimoxazole sebagai alternatif lini pertama. (Singhal et al., 2024) Sejak dekade 1970-an, resistensi terhadap ketiga antibiotik tersebut telah dilaporkan secara luas dalam berbagai wilayah endemik. (Id et al., 2018)

Emergence of multidrug-resistant (MDR) strains

Multidrug-resistant (MDR) Salmonella Typhi secara umum didefinisikan sebagai resistensi terhadap chloramphenicol, ampicillin, dan trimethoprim-sulfamethoxazole sebagai antibiotik lini pertama. (Id et al., 2018) Penyebaran strain MDR telah dilaporkan secara global, dengan prevalensi tinggi di wilayah Asia dan peningkatan tren di Afrika dalam beberapa dekade terakhir. (Id et al., 2018) Keberadaan strain MDR ini dikaitkan dengan penurunan efektivitas terapi lini pertama, sehingga mendorong pergeseran penggunaan antibiotik ke lini berikutnya seperti fluoroquinolone dan sefalosporin. (Marchello et al., 2020)

Emergence and global spread of XDR strains

Extensively drug-resistant (XDR) Salmonella Typhi didefinisikan sebagai strain yang resisten terhadap antibiotik lini pertama, fluoroquinolone, serta sefalosporin generasi ketiga. (Marchello et al., 2020) Kemunculan XDR pertama kali dilaporkan dalam wabah besar di Pakistan pada tahun 2016, yang kemudian menjadi sumber utama penyebaran global. (Walker et al., 2023) Penyebaran lintas negara dari strain XDR telah dikaitkan dengan mobilitas internasional, termasuk perjalanan udara dari wilayah endemik ke negara lain. (Walker et al., 2023)

Mechanisms of Antimicrobial Resistance

Genetic mechanisms of resistance

Resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan melibatkan mekanisme genetik yang dimediasi oleh plasmid yang membawa gen resistensi terhadap berbagai antibiotik. (Khan & Shamim, 2022) Plasmid tersebut dapat memfasilitasi penyebaran gen resistensi antar bakteri melalui mekanisme horizontal gene transfer, yang berkontribusi terhadap peningkatan resistensi secara luas. (Khan & Shamim, 2022)

Chromosomal mutations and target modification

Selain mekanisme plasmid, mutasi kromosomal juga dilaporkan berperan dalam resistensi antibiotik, terutama melalui perubahan pada target obat. (Id et al., 2018) Mutasi pada gen seperti gyrA dan parC telah diidentifikasi berhubungan dengan resistensi terhadap fluoroquinolone pada Salmonella Typhi. (Id et al., 2018) Resistensi terhadap fluoroquinolone ini dilaporkan luas dan menjadi salah satu pola resistensi dominan di beberapa wilayah endemik. (Id et al., 2018)

Role of virulence factors and pathogenicity islands

Faktor virulensi pada Salmonella Typhi, termasuk gen yang terletak pada Salmonella pathogenicity islands, dilaporkan berperan dalam kemampuan bakteri untuk bertahan hidup di dalam sel host. (Khan & Shamim, 2022) Mekanisme ini memungkinkan bakteri menghindari respons imun dan mempertahankan infeksi dalam tubuh manusia. (Khan & Shamim, 2022) Interaksi antara faktor virulensi dan mekanisme resistensi antimikroba dilaporkan berkontribusi terhadap keberhasilan bakteri dalam bertahan terhadap terapi antibiotik. (Khan & Shamim, 2022)

Current Patterns of Antibiotic Resistance

Resistance to first-line antibiotics

Resistensi terhadap antibiotik lini pertama seperti chloramphenicol, ampicillin, dan trimethoprim-sulfamethoxazole telah dilaporkan secara luas pada Salmonella Typhi di berbagai wilayah endemik. (Marchello et al., 2020) Ketiga antibiotik tersebut sebelumnya digunakan sebagai terapi utama, namun resistensi yang meningkat telah mengurangi efektivitasnya dalam pengobatan demam tifoid. (Marchello et al., 2020)

Fluoroquinolone resistance trends

Resistensi terhadap fluoroquinolone dilaporkan tinggi terutama di wilayah Asia dan menjadi salah satu pola resistensi dominan pada Salmonella Typhi. (Id et al., 2018) Tingginya resistensi ini dikaitkan dengan penurunan efektivitas terapi empiris yang sebelumnya mengandalkan fluoroquinolone sebagai pilihan utama. (Id et al., 2018)

Resistance to third-generation cephalosporins and beyond

Resistensi terhadap sefalosporin generasi ketiga telah dilaporkan sebagai bagian dari munculnya strain extensively drug-resistant (XDR) Salmonella Typhi. (Marchello et al., 2020) Munculnya XDR ini dikaitkan dengan keterbatasan pilihan terapi dan meningkatnya tantangan dalam pengelolaan klinis demam tifoid. (Walker et al., 2023).

Therapeutic Implications of Antimicrobial Resistance

Failure of conventional empirical therapy

Peningkatan resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan berhubungan dengan ketidaksesuaian terapi empiris awal terhadap pola sensitivitas lokal. (Marchello et al., 2020) Ketidaksesuaian ini dapat berkontribusi terhadap kegagalan terapi awal dan memperpanjang perjalanan penyakit. (Bashir et al., 2025) Kondisi tersebut juga dilaporkan berkaitan dengan peningkatan risiko komplikasi akibat keterlambatan terapi yang efektif. (Bashir et al., 2025)

Current effective treatment options

Beberapa antibiotik masih dilaporkan memiliki efektivitas terhadap strain resisten, termasuk azithromycin sebagai salah satu pilihan terapi oral. (Javed & Technol;, 2020) Ceftriaxone sebagai sefalosporin generasi ketiga juga digunakan dalam pengobatan, terutama pada kasus dengan resistensi terhadap antibiotik lain. (Marchello et al., 2020) Pada kasus berat, penggunaan carbapenem dilaporkan sebagai alternatif terapi ketika pilihan lain terbatas. (Marchello et al., 2020)

Limitations and emerging challenges in treatment

Keterbatasan pilihan terapi semakin terlihat seiring dengan meningkatnya prevalensi strain MDR dan XDR Salmonella Typhi. (Marchello et al., 2020) Kondisi ini menunjukkan bahwa opsi antibiotik yang tersedia semakin terbatas dalam praktik klinis. (Bashir et al., 2025) Selain itu, laporan mengenai resistensi lanjutan terhadap antibiotik yang tersisa menunjukkan adanya potensi munculnya strain dengan resistensi yang lebih luas, termasuk kemungkinan pan-resistant. (Salman Ahmad et al., 2024).

Public Health Impact of MDR and XDR Typhoid

Increased morbidity, mortality, and healthcare burden

Infeksi oleh strain MDR dan XDR Salmonella Typhi dilaporkan berkaitan dengan durasi penyakit yang lebih panjang dibandingkan strain yang sensitif terhadap antibiotik. (Bashir et al., 2025) Kondisi ini dapat meningkatkan kebutuhan perawatan medis dan memperpanjang masa rawat pasien. (Bashir et al., 2025) Selain itu, resistensi antimikroba juga dilaporkan berhubungan dengan peningkatan beban biaya kesehatan akibat penggunaan terapi yang lebih kompleks dan mahal. (Albreiki & Antony, 2025)

Outbreak dynamics and global transmission

Penyebaran strain XDR Salmonella Typhi dilaporkan berkaitan dengan mobilitas global, termasuk perjalanan internasional dari wilayah endemik. (Walker et al., 2023) Perjalanan udara dari

Pakistan telah diidentifikasi sebagai faktor yang berasosiasi dengan penyebaran lintas negara dari strain resisten tersebut. (Walker et al., 2023) Fenomena ini menunjukkan adanya dinamika wabah yang melibatkan transmisi antarnegara dan potensi penyebaran global. (Bisola Bello et al., 2024)

Socioeconomic and environmental determinants

Faktor lingkungan seperti keterbatasan akses terhadap air bersih dan sanitasi dilaporkan berperan dalam mempertahankan transmisi Salmonella Typhi di wilayah endemik. (Appiah et al., 2023) Selain itu, faktor sosial ekonomi, termasuk keterbatasan sumber daya dan infrastruktur kesehatan, juga dilaporkan berkontribusi terhadap peningkatan penyebaran resistensi antimikroba. (Albreiki & Antony, 2025) Kebijakan kesehatan dan praktik penggunaan antibiotik di masyarakat dilaporkan turut memengaruhi pola resistensi dan dinamika penyakit di berbagai wilayah. (Singhal et al., 2024)

Strategies to Mitigate Antibiotic Resistance

Antimicrobial stewardship

Pendekatan antimicrobial stewardship dilaporkan sebagai salah satu strategi dalam mengendalikan resistensi melalui penggunaan antibiotik yang rasional. (Javed & Technol;, 2020) Penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol dan berlebihan telah dikaitkan dengan peningkatan resistensi, sehingga pengendalian overuse menjadi komponen penting dalam strategi ini. (Singhal et al., 2024)

Vaccination and preventive measures

Vaksin tifoid, termasuk typhoid conjugate vaccine, dilaporkan sebagai salah satu pendekatan pencegahan yang dapat digunakan untuk mengurangi beban penyakit. (Id et al., 2018) Selain itu, perbaikan sanitasi dan akses terhadap air bersih dilaporkan berperan dalam menurunkan transmisi Salmonella Typhi di wilayah endemik. (Appiah et al., 2023)

Surveillance and global health strategies

Monitoring resistensi antimikroba secara berkelanjutan dilaporkan diperlukan untuk memahami pola resistensi dan mendukung pengambilan keputusan terapi. (Marchello et al., 2020) Upaya kolaborasi internasional juga dilaporkan penting dalam mengendalikan penyebaran global strain resisten, termasuk melalui sistem surveillance dan pertukaran data lintas negara. (Bisola Bello et al., 2024)

Gaps in Evidence and Future Directions

Limitations in current data and surveillance

Ketersediaan data terkait resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan masih tidak merata di berbagai wilayah, dengan beberapa daerah memiliki keterbatasan data yang signifikan. (Appiah et al., 2023) Keterbatasan sistem surveillance dan kapasitas laboratorium di negara berkembang juga dilaporkan menghambat pengumpulan data yang representatif. (Appiah et al., 2023) Kondisi ini menyebabkan kurangnya informasi yang komprehensif mengenai pola resistensi di banyak wilayah endemik. (Bisola Bello et al., 2024)

Need for new antibiotics and research

Keterbatasan efektivitas antibiotik yang tersedia dilaporkan mendorong kebutuhan pengembangan terapi baru untuk mengatasi resistensi Salmonella Typhi. (Hamdulay et al., 2024) Selain itu, penelitian lanjutan, termasuk studi klinis, dilaporkan diperlukan untuk mengevaluasi strategi terapi yang lebih efektif dalam menghadapi peningkatan resistensi antimikroba. (Hamdulay et al., 2024)

Tabel 1. Ringkasan Pola Resistensi Antibiotik pada Salmonella Typhi

Kelas Antibiotik	Contoh Antibiotik	Pola Resistensi	Mekanisme Resistensi	Implikasi Klinis
Antibiotik lini pertama	Chloramphenicol, Ampicillin, Trimethoprim-sulfamethoxazole	Resistensi luas (MDR)	Resistensi dimediasi plasmid	Tidak lagi direkomendasikan sebagai terapi empiris

Fluoroquinolone	Ciprofloxacin	Resistensi tinggi, terutama di Asia	Mutasi kromosomal (*gyrA*, *parC*)	Penurunan efektivitas terapi empiris
Sefalosporin generasi ketiga	Ceftriaxone	Muncul resistensi (bagian dari XDR)	Produksi ESBL (misalnya *blaCTX-M*)	Pilihan terapi terbatas pada infeksi berat
Makrolida	Azithromycin	Masih efektif, namun mulai dilaporkan resistensi	Mutasi gen dan mekanisme efflux	Salah satu opsi oral terakhir yang tersedia
Carbapenem	Meropenem, Imipenem	Umumnya masih sensitif (penggunaan terbatas)	Resistensi jarang dilaporkan	Digunakan pada kasus berat atau komplikasi
Strain multidrug-resistant (MDR)	Berbagai kelas antibiotik	Resisten terhadap antibiotik lini pertama	Kombinasi mekanisme berbasis plasmid	Memerlukan regimen antibiotik alternatif
Strain extensively drug-resistant (XDR)	Berbagai kelas termasuk sefalosporin	Resisten terhadap lini pertama, fluoroquinolone, dan sefalosporin	Kombinasi mekanisme plasmid dan kromosomal	Pilihan terapi sangat terbatas

PEMBAHASAN

Interpretasi Beban Global dan Distribusi Epidemiologi

Variasi geografis beban penyakit

Distribusi global *Salmonella Typhi* menunjukkan beban penyakit tertinggi di Asia Selatan dan Afrika sub-Sahara, yang secara konsisten dilaporkan sebagai wilayah dengan insidensi tinggi dan dominasi strain resisten (da Silva *et al.*, 2022; Khan & Shamim, 2022; Mogasale *et al.*, 2026; Murthy *et al.*, 2025). Kondisi ini berkaitan dengan keterbatasan akses air bersih, sanitasi yang tidak memadai, dan kepadatan populasi tinggi yang mendukung transmisi berkelanjutan (Appiah *et al.*, 2023; Bhandari, 1979; Khan & Shamim, 2022; Singhal *et al.*, 2024).

Persistensi penyakit di wilayah endemik juga dipengaruhi oleh reservoir lingkungan, seperti air dan tanah terkontaminasi, yang memfasilitasi penyebaran infeksi secara terus-menerus, serta tekanan seleksi antibiotik yang berkontribusi terhadap meningkatnya resistensi, termasuk terhadap fluorokuinolon (da Silva *et al.*, 2022; Mina *et al.*, 2024; Mogasale *et al.*, 2026).

Secara geografis, terjadi dinamika evolusi resistensi melalui ekspansi klonal, terutama garis keturunan H58, yang menyebar lintas wilayah dan menggantikan strain sensitif sehingga memperkuat dominasi strain resisten (da Silva *et al.*, 2022; Murthy *et al.*, 2025).

Perubahan pola terapi menunjukkan pergeseran dari chloramphenicol ke ampicillin dan trimethoprim-sulfamethoxazole, kemudian ke fluoroquinolone, hingga ke sefalosporin generasi ketiga akibat meningkatnya resistensi pada tiap lini terapi (Singhal *et al.*, 2024; Marchello *et al.*, 2020).

Munculnya strain *multidrug-resistant* (MDR) dan *extensively drug-resistant* (XDR) menegaskan peningkatan resistensi global, terutama di wilayah endemik, serta berkurangnya pilihan terapi dalam praktik klinis (Id *et al.*, 2018; Marchello *et al.*, 2020; Walker *et al.*, 2023).

Pemahaman epidemiologi global masih terbatas oleh ketimpangan ketersediaan data, terutama di negara berkembang dengan sistem surveilans dan kapasitas diagnostik yang rendah, sehingga menyebabkan *underreporting* dan estimasi yang belum sepenuhnya akurat (Appiah *et al.*, 2023; Carey *et al.*, 2023; Imran *et al.*, 2024; Marchello *et al.*, 2020; Bisola Bello *et al.*, 2024).

Selain itu, perbedaan metodologi antarwilayah dan keterbatasan data genomik longitudinal menghambat pelacakan evolusi serta penyebaran strain resisten secara *real-time*, sehingga distribusi

global yang dilaporkan berpotensi bias terhadap wilayah dengan kapasitas pelaporan lebih baik (Carey *et al*., 2023; Imran *et al*., 2024; Katiyar *et al*., 2020; Bisola Bello *et al*., 2024; Marchello *et al*., 2020).

Evolusi Resistensi Antibiotik dan Pergeseran Terapi

Pergeseran dari antibiotik lini pertama ke lini berikutnya

Terapi demam tifoid pada awalnya didominasi oleh antibiotik lini pertama, yaitu kloramfenikol, ampisilin, dan trimethoprim-sulfamethoxazole, yang menjadi standar sejak dekade 1970-an sebelum munculnya resistensi luas (Bhandari, 1979; Ullah *et al*., 2025). Peningkatan resistensi, yang berkaitan dengan transfer gen melalui plasmid, mendorong pergeseran terapi ke fluorokuinolon sebagai alternatif utama (Khan & Shamim, 2022; Tanmoy *et al*., 2024). Pergeseran ini berlangsung bertahap dari chloramphenicol ke ampicillin dan trimethoprim-sulfamethoxazole, kemudian ke fluorokuinolon seiring meningkatnya resistensi (Singhal *et al*., 2024).

Namun, *non-susceptibility* terhadap fluorokuinolon meningkat signifikan di wilayah endemik, dengan prevalensi dilaporkan melebihi 90–98% dalam dua dekade terakhir, sehingga membatasi efektivitasnya sebagai terapi empiris (Khan & Shamim, 2022; Tanmoy *et al*., 2024). Kondisi ini diikuti oleh meningkatnya penggunaan sefalosporin generasi ketiga, terutama seftriakson, sebagai pilihan terapi berikutnya (Marchello *et al*., 2020; Tanmoy *et al*., 2024).

Sefalosporin generasi ketiga masih relatif efektif di banyak setting, meskipun terjadi peningkatan bertahap nilai *minimum inhibitory concentration* (MIC) (Tanmoy *et al*., 2024). Munculnya isolat resisten terhadap seftriakson, terutama pada strain *extensively drug-resistant* (XDR), menunjukkan bahwa pergeseran terapi tidak bersifat linear, melainkan mengikuti dinamika resistensi yang terus berkembang (Tanmoy *et al*., 2024; Zakir *et al*., 2021).

Munculnya strain *multidrug-resistant* (MDR) dan *extensively drug-resistant* (XDR) *Salmonella Typhi* menandai perubahan signifikan dalam pola resistensi di wilayah endemik (Id *et al*., 2018; Marchello *et al*., 2020). MDR didefinisikan sebagai resistensi terhadap ampisilin, kloramfenikol, dan trimethoprim-sulfamethoxazole, sedangkan XDR mencakup tambahan resistensi terhadap fluorokuinolon dan sefalosporin generasi ketiga (Khan & Shamim, 2022; Tanmoy *et al*., 2024; Zakir *et al*., 2021).

Perkembangan resistensi ini melibatkan mekanisme genetik, seperti akuisisi plasmid dengan gen resistensi multipel dan mutasi kromosomal yang memengaruhi target antibiotik, sehingga memperluas spektrum resistensi dan mengubah profil sensitivitas bakteri (Imran *et al*., 2024; Khan & Shamim, 2022; Marchello *et al*., 2020).

Peningkatan insidensi strain XDR, termasuk pada wabah di Pakistan sejak 2016, menunjukkan ekspansi klonal yang cepat dan dominasi varian resisten pada populasi tertentu (Tanmoy *et al*., 2024; Zakir *et al*., 2021). Dampaknya, pilihan terapi semakin terbatas, terutama karena menurunnya efektivitas antibiotik oral yang sebelumnya digunakan secara luas (Khan *et al*., 2024; Shahab *et al*., 2025; Walker *et al*., 2023).

Dalam praktik klinis, kondisi ini meningkatkan ketergantungan pada antibiotik spektrum luas seperti azitromisin dan karbapenem (Khan *et al*., 2024; Shahab *et al*., 2025). Resistensi yang berkembang juga dikaitkan dengan kegagalan terapi empiris, perpanjangan durasi penyakit, serta peningkatan risiko komplikasi pada infeksi aliran darah akibat *Salmonella Typhi* resisten (Sahai *et al*., 2025; Ullah *et al*., 2025).

Mekanisme Resistensi dan Relevansi Klinis

Peran mekanisme genetik dalam penyebaran resistensi

Mekanisme genetik memainkan peran penting dalam penyebaran resistensi antibiotik pada Salmonella Typhi, terutama melalui keberadaan plasmid yang memungkinkan transfer gen horizontal antar bakteri.(Kavai et al., 2026; Khan & Shamim, 2022; Riaz et al., 2025) Plasmid seperti IncHI1, IncY, dan IncC dilaporkan membawa berbagai determinan resistensi terhadap ampisilin, sefalosporin spektrum luas, kloramfenikol, trimethoprim, sulfonamida, dan kuinolon, sehingga memungkinkan akumulasi resistensi terhadap berbagai kelas antibiotik dalam satu isolat.(Kavai et al., 2026; Riaz et al., 2025)

Keberadaan plasmid tersebut memfasilitasi horizontal gene transfer di antara populasi bakteri, yang tampak berkontribusi terhadap penyebaran resistensi dalam skala luas, terutama pada garis

keturunan H58 yang dominan di wilayah endemik. (Kavai et al., 2026; Khan & Shamim, 2022; Riaz et al., 2025) Integrasi determinan resistensi dalam plasmid juga telah dikaitkan dengan ko-seleksi di bawah tekanan antibiotik, yang mempertahankan dan memperluas fenotipe multidrug-resistant (MDR) dan extensively drug-resistant (XDR). (Riaz et al., 2025)

Kontribusi mutasi kromosomal terhadap kegagalan terapi

Selain resistensi yang dimediasi plasmid, mutasi kromosomal pada quinolone resistance-determining regions (QRDR) dilaporkan berperan penting dalam penurunan sensitivitas terhadap fluorokuinolon. (Kavai et al., 2026; Riaz et al., 2025) Mutasi pada gen yang mengode DNA gyrase dan topoisomerase IV, terutama pada gen gyrA di posisi S83 dan D87 serta gen parC, telah banyak dilaporkan pada isolat resisten dan berkaitan dengan penurunan sensitivitas terhadap siprofloksasin. (Dyson & Holt, 2021; Matono et al., 2017; Riaz et al., 2025)

Perubahan pada gen gyrA dan parC tampak mengubah target antibiotik yang sebelumnya sensitif terhadap fluorokuinolon, sehingga berkontribusi terhadap penurunan efektivitas terapi yang sebelumnya digunakan secara luas. (Id et al., 2018) Mutasi tersebut sering ditemukan bersamaan dengan resistensi yang dimediasi plasmid, yang dapat memperkuat tingkat resistensi secara keseluruhan dan membatasi efektivitas fluorokuinolon sebagai terapi empiris. (Kavai et al., 2026; Riaz et al., 2025) Kondisi ini telah dikaitkan dengan kegagalan terapi dalam praktik klinis. (Marchello et al., 2020)

Keberadaan mutasi homoplastik pada berbagai garis keturunan juga menunjukkan bahwa mekanisme tersebut dapat muncul secara independen di berbagai populasi bakteri, yang tampak berkaitan dengan penurunan sensitivitas fluorokuinolon secara luas. (Dyson & Holt, 2021; Riaz et al., 2025)

Hubungan antara virulensi dan resistensi

Faktor virulensi pada Salmonella Typhi dilaporkan berinteraksi dengan mekanisme resistensi dan mendukung kemampuan bakteri untuk bertahan hidup di dalam host. (Farishta et al., 2025; Khan & Shamim, 2022) Elemen genetik seperti Salmonella pathogenicity islands telah dikaitkan dengan kemampuan bakteri untuk bertahan di dalam makrofag dan lingkungan intraseluler, sehingga memungkinkan penghindaran terhadap respons imun host dan mempertahankan infeksi dalam tubuh. (Khan & Shamim, 2022)

Sistem pompa efluks seperti AcrAB-TolC juga berperan dalam mengeluarkan antibiotik dari dalam sel bakteri, yang dilaporkan berkaitan dengan resistensi spektrum luas dan kemampuan adaptasi terhadap tekanan lingkungan dalam host. (Khan & Shamim, 2022) Selain itu, pembentukan biofilm dan perubahan pada porin membran, termasuk hilangnya OmpF, tampak membatasi penetrasi antibiotik ke dalam sel bakteri. (Khan & Shamim, 2022; Y. et al., 2019)

Interaksi antara faktor virulensi dan mekanisme resistensi tersebut telah dikaitkan dengan persistensi infeksi yang lebih lama dan kemampuan bakteri untuk bertahan dalam host meskipun telah diberikan terapi antimikroba. (Farishta et al., 2025; Khan & Shamim, 2022)

Implikasi Klinis dari Pola Resistensi Saat Ini

Keterbatasan terapi empiris

Kegagalan terapi empiris tradisional pada demam tifoid berkaitan dengan meningkatnya resistensi terhadap antibiotik lini pertama serta luasnya *non-susceptibility* terhadap fluorokuinolon, sehingga pendekatan presumtif menjadi kurang andal di wilayah endemik (Sahai *et al.*, 2025; Ullah *et al.*, 2025). Variasi geografis pola resistensi juga menyebabkan ketidaksesuaian antara terapi empiris awal dan sensitivitas lokal (Marchello *et al.*, 2020).

Tingkat resistensi terhadap siprofloksasin yang melebihi 90% di beberapa wilayah menunjukkan bahwa penggunaan fluorokuinolon sebagai terapi empiris tidak lagi sesuai, dan kondisi ini dikaitkan dengan penurunan efektivitas terapi, peningkatan kegagalan, durasi demam yang lebih panjang, serta risiko komplikasi yang lebih tinggi (Bashir *et al.*, 2025; Sahai *et al.*, 2025; Tanmoy *et al.*, 2024; Ullah *et al.*, 2025). Hal ini menegaskan keterbatasan pendekatan empiris dan perlunya penyesuaian terapi berdasarkan pola kepekaan lokal (Sahai *et al.*, 2025).

Azitromisin masih menjadi salah satu terapi oral utama karena aktivitasnya terhadap *Salmonella Typhi* resisten, termasuk strain *multidrug-resistant* (MDR) dan *extensively drug-resistant* (XDR), meskipun

telah dilaporkan peningkatan *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan kegagalan terapi sporadis (Javed & Technol;, 2020; Khan & Shamim, 2022; Tanmoy *et al.*, 2024).

Seftriakson sebagai sefalosporin generasi ketiga tetap digunakan luas dan relatif efektif, tetapi peningkatan MIC dan munculnya strain XDR yang resisten mulai membatasi perannya di wilayah dengan prevalensi resistensi tinggi (Marchello *et al.*, 2020; Tanmoy *et al.*, 2024; Zakir *et al.*, 2021).

Karbapenem, seperti meropenem dan ertapenem, menunjukkan kerentanan hampir universal terhadap isolat MDR dan XDR dan digunakan sebagai terapi alternatif pada kasus berat, meskipun penggunaannya terbatas karena kebutuhan pemberian intravena dan biasanya untuk kondisi dengan resistensi luas (Khan *et al.*, 2024; Marchello *et al.*, 2020; Shahab *et al.*, 2025).

Pada kasus tifoid berat, keterbatasan pilihan antibiotik semakin jelas akibat resistensi terhadap berbagai kelas obat, yang meningkatkan risiko kegagalan terapi empiris dan menurunkan efektivitas terapi yang tersedia (Marchello *et al.*, 2020; Tanmoy *et al.*, 2024; Vanderslott *et al.*, 2023; Walker *et al.*, 2023). Kondisi ini mendorong penggunaan antibiotik spektrum luas atau kombinasi terapi, terutama pada infeksi oleh strain MDR dan XDR (Vanderslott *et al.*, 2023).

Dampaknya, kasus berat dikaitkan dengan durasi penyakit yang lebih panjang, peningkatan komplikasi seperti perforasi usus dan syok, serta kebutuhan intervensi intensif, terutama di setting dengan sumber daya terbatas (Tanmoy *et al.*, 2024; Vanderslott *et al.*, 2023). Selain itu, meningkatnya resistensi terhadap terapi oral utama juga membatasi fleksibilitas tata laksana, khususnya pada pasien rawat jalan atau dengan akses layanan kesehatan terbatas (Tanmoy *et al.*, 2024).

Dampak Kesehatan Masyarakat

Beban penyakit dan sistem kesehatan

Infeksi Salmonella Typhi yang resisten terhadap antibiotik, terutama strain multidrug-resistant (MDR) dan extensively drug-resistant (XDR), dilaporkan berkaitan dengan durasi penyakit yang lebih lama dan perpanjangan waktu pemulihan dibandingkan strain yang masih sensitif terhadap antibiotik. (Bashir et al., 2025; Kungu et al., 2025; Naylor et al., 2025) Perpanjangan durasi penyakit tersebut telah dikaitkan dengan peningkatan morbiditas, kebutuhan perawatan medis, dan penggunaan sumber daya kesehatan yang lebih besar pada populasi terdampak. (Bashir et al., 2025; Kungu et al., 2025)

Kasus dengan resistensi luas juga dilaporkan berhubungan dengan lama rawat inap yang lebih panjang dan kebutuhan intervensi klinis yang lebih kompleks. (Kungu et al., 2025) Penggunaan terapi yang lebih kompleks, termasuk antibiotik lini kedua dan lini ketiga, tampak meningkatkan kebutuhan diagnostik tambahan dan memperbesar beban pada sistem kesehatan. (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2022; Naylor et al., 2025)

Dari perspektif ekonomi, resistensi antibiotik pada demam tifoid telah dikaitkan dengan peningkatan biaya pelayanan kesehatan langsung, terutama akibat penggunaan antibiotik yang lebih mahal dan kebutuhan pemeriksaan tambahan. (Albreiki & Antony, 2025; Naylor et al., 2025) Kerugian produktivitas akibat penyakit yang berkepanjangan juga dilaporkan berkontribusi terhadap peningkatan beban ekonomi pada tingkat populasi. (Naylor et al., 2025)

Dinamika penyebaran global

Penyebaran global Salmonella Typhi resisten menunjukkan pola lintas negara yang berkaitan dengan mobilitas manusia dan perjalanan internasional dari wilayah endemik. (da Silva et al., 2022; Walker et al., 2023) Perjalanan internasional telah diidentifikasi berasosiasi dengan introduksi strain resisten ke wilayah baru, yang kemudian dapat diikuti oleh ekspansi lokal dalam populasi setempat. (da Silva et al., 2022; Murthy et al., 2025; Walker et al., 2023)

Penyebaran lintas negara ini ditandai oleh dominasi garis keturunan tertentu, terutama H58, yang telah terdokumentasi menyebar antar negara dan antar benua serta menggantikan strain yang lebih sensitif di berbagai wilayah endemik. (da Silva et al., 2022; Murthy et al., 2025) Dinamika tersebut menunjukkan adanya transmisi lintas negara yang berkontribusi terhadap perluasan distribusi global resistensi antimikroba. (Bisola Bello et al., 2024; da Silva et al., 2022)

Peran faktor sosial dan lingkungan

Faktor sosial dan lingkungan dilaporkan berperan penting dalam mempertahankan transmisi Salmonella Typhi di wilayah endemik, terutama melalui kondisi sanitasi yang tidak memadai dan

keterbatasan akses terhadap air bersih. (Appiah et al., 2023; Bhandari, 1979; Khan & Shamim, 2022) Lingkungan dengan pengelolaan limbah yang buruk, praktik higiene yang tidak optimal, dan infrastruktur sanitasi yang terbatas telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi dan keberlanjutan transmisi di tingkat komunitas. (Bhandari, 1979)

Keterbatasan infrastruktur, termasuk sistem penyediaan air, sanitasi, dan fasilitas kesehatan, juga dilaporkan berkontribusi terhadap tingginya beban penyakit di beberapa wilayah. (Albreiki & Antony, 2025) Kondisi tersebut dapat memfasilitasi kontaminasi lingkungan dan penyebaran bakteri melalui rute fekal-oral, terutama pada wilayah dengan kepadatan populasi tinggi dan kondisi sosial ekonomi yang rendah. (Khan & Shamim, 2022; Woolf & Aron, 2013)

Strategi Penanggulangan Resistensi

Antimicrobial stewardship dan penggunaan rasional antibiotik

Antimicrobial stewardship berperan dalam mengoptimalkan penggunaan antibiotik melalui pemilihan agen, dosis, dan durasi terapi yang tepat untuk menekan perkembangan resistensi (Aricò *et al.*, 2023; Khadse *et al.*, 2023). Pendekatan ini menekankan penggunaan rasional serta pemanfaatan diagnostik untuk *de-eskalasi* terapi dari spektrum luas ke terapi yang lebih terarah (Javed & Technol;, 2020; Khadse *et al.*, 2023).

Penggunaan antibiotik yang berlebihan dikaitkan dengan peningkatan resistensi *Salmonella Typhi*, sedangkan implementasi *antimicrobial stewardship* berhubungan dengan penurunan konsumsi antibiotik dan perubahan pola resistensi, termasuk penurunan resistensi pada agen tertentu (Singhal *et al.*, 2024; Khadse *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2020). Strategi ini juga menekankan integrasi praktik klinis, data kepekaan lokal, dan surveilans resistensi dalam penentuan terapi (Aricò *et al.*, 2023).

Vaksin tifoid, khususnya *typhoid conjugate vaccine* (TCV), menjadi strategi utama pencegahan dengan menurunkan insidensi infeksi dan kebutuhan antibiotik, sehingga mengurangi tekanan seleksi terhadap strain resisten (Id *et al.*, 2018; Vanderslott *et al.*, 2023; Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021). Implementasi luas vaksinasi dapat mencegah sebagian besar kasus di negara endemik dan berkontribusi pada pengendalian resistensi (Vanderslott *et al.*, 2023).

Selain itu, perbaikan sanitasi, higiene, dan akses air bersih berperan penting dalam menurunkan transmisi fekal-oral serta mengurangi kebutuhan terapi antibiotik berulang (Appiah *et al.*, 2023; Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021). Kombinasi vaksinasi dan intervensi sanitasi bersifat saling melengkapi dalam menurunkan beban penyakit dan resistensi (Vanderslott *et al.*, 2023).

Surveilans resistensi antimikroba penting untuk memantau pola resistensi dan perubahan kepekaan antibiotik secara sistematis, serta mendukung keputusan klinis dan kebijakan kesehatan berbasis data (Carey *et al.*, 2022; Marchello *et al.*, 2020; Morel *et al.*, 2021). Surveilans juga memungkinkan deteksi dini strain resisten baru dan perubahan tren dari waktu ke waktu (Carey *et al.*, 2022).

Kolaborasi internasional melalui jaringan global mendukung integrasi data lintas negara dan pengendalian penyebaran strain resisten, sehingga menegaskan pentingnya keterhubungan antara surveilans lokal dan global dalam pengembangan strategi pengendalian yang adaptif (Bisola Bello *et al.*, 2024; Morel *et al.*, 2021; Singh, 2026; Carey *et al.*, 2022).

Kesenjangan Pengetahuan dan Arah Penelitian Masa Depan

Keterbatasan data di negara endemik

Ketersediaan data terkait resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan masih terbatas di banyak negara endemik, terutama di wilayah dengan sumber daya terbatas. (Appiah et al., 2023) Keterbatasan kapasitas diagnostik dan sistem surveillance dilaporkan berkontribusi terhadap kurangnya data yang representatif di wilayah tersebut. (Bisola Bello et al., 2024) Kondisi ini dapat memengaruhi pemahaman terhadap distribusi resistensi dan dinamika epidemiologi secara global. (Bisola Bello et al., 2024)

Kebutuhan pengembangan terapi dan vaksin baru

Keterbatasan efektivitas antibiotik yang tersedia dilaporkan meningkatkan kebutuhan akan pengembangan terapi baru untuk mengatasi resistensi Salmonella Typhi. (Hamdulay et al., 2024) Selain

itu, pengembangan dan implementasi vaksin tifoid dilaporkan sebagai salah satu pendekatan yang dapat mendukung pengendalian penyakit di wilayah endemik. (Id et al., 2018)

Keterbatasan Literatur yang Direview

Heterogenitas metodologi dan kualitas studi

Literatur yang direview menunjukkan variasi dalam metodologi penelitian, termasuk perbedaan desain studi dan pendekatan analisis yang digunakan dalam pelaporan resistensi antimikroba. (Marchello et al., 2020) Variasi ini dilaporkan dapat memengaruhi konsistensi dan komparabilitas hasil antar studi. (Marchello et al., 2020) Selain itu, kualitas studi yang berbeda-beda juga dilaporkan menjadi faktor yang dapat memengaruhi interpretasi data yang tersedia. (Id et al., 2018)

Potensi bias publikasi dan keterbatasan data

Keterbatasan data yang tersedia dalam literatur dilaporkan berkaitan dengan distribusi penelitian yang tidak merata di berbagai wilayah. (Appiah et al., 2023) Hal ini dapat berkontribusi terhadap potensi bias publikasi, di mana data dari wilayah dengan kapasitas penelitian lebih tinggi lebih banyak terwakili. (Bisola Bello et al., 2024) Kondisi tersebut dapat memengaruhi representasi global mengenai pola resistensi Salmonella Typhi dalam literatur yang tersedia. (Bisola Bello et al., 2024)

Implikasi Praktis bagi Klinisi

Penyesuaian terapi berdasarkan pola resistensi lokal

Variasi pola resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan menunjukkan perbedaan antar wilayah, sehingga pemilihan terapi empiris perlu mempertimbangkan data resistensi lokal. (Marchello et al., 2020) Ketidaksesuaian antara terapi empiris dan pola resistensi lokal dilaporkan dapat memengaruhi efektivitas pengobatan. (Bashir et al., 2025)

Pentingnya diagnosis definitif sebelum terapi lanjutan

Diagnosis demam tifoid dilaporkan memiliki tantangan tersendiri karena gejala klinis yang tidak spesifik dan keterbatasan fasilitas diagnostik di beberapa wilayah. (Appiah et al., 2023) Pemeriksaan laboratorium seperti kultur darah dilaporkan penting untuk memastikan diagnosis dan menentukan terapi yang sesuai berdasarkan sensitivitas antibiotik. (Appiah et al., 2023)

KESIMPULAN

Resistensi antimikroba pada Salmonella Typhi dilaporkan menunjukkan perkembangan yang berkelanjutan dengan perubahan pola resistensi terhadap berbagai kelas antibiotik yang sebelumnya digunakan sebagai terapi lini pertama. Pergeseran penggunaan antibiotik dari chloramphenicol ke fluoroquinolone dan selanjutnya ke sefalosporin generasi ketiga mencerminkan perubahan dalam sensitivitas bakteri yang dilaporkan dalam berbagai wilayah endemik. Munculnya strain multidrug-resistant dan extensively drug-resistant dilaporkan berkaitan dengan keterbatasan pilihan terapi yang tersedia dalam praktik klinis.

Mekanisme resistensi yang melibatkan transfer gen melalui plasmid serta mutasi kromosomal dilaporkan berperan dalam mempertahankan dan menyebarkan resistensi antimikroba pada populasi bakteri. Selain itu, faktor virulensi yang memungkinkan bakteri bertahan di dalam sel host dilaporkan berhubungan dengan persistensi infeksi. Perubahan pola resistensi ini dilaporkan memiliki implikasi terhadap pemilihan terapi empiris dan efektivitas pengobatan.

Dari perspektif kesehatan masyarakat, penyebaran strain resisten dilaporkan berkaitan dengan faktor lingkungan, sosial, serta mobilitas global, yang berkontribusi terhadap distribusi penyakit dan resistensi antar wilayah. Strategi penanggulangan yang melibatkan penggunaan antibiotik secara rasional, vaksinasi, perbaikan sanitasi, serta surveillance resistensi dilaporkan menjadi komponen penting dalam pengendalian penyakit. Keterbatasan data di beberapa wilayah endemik serta kebutuhan akan pengembangan terapi baru dan penelitian lanjutan tetap menjadi bagian dari tantangan yang dilaporkan dalam literatur.

REFERENCES

Albreiki, M., & Antony, A. (2025). Antimicrobial Resistance In Salmonella Typhi Across All Domains. *Journal of Indian Veterinary Association*, *23*(1).

Appiah, G. D., Le, P., Prentice-Mott, G., Bias, M., Pratt, C., Matar, G. M., Pindyck, T., Fayad, A. A., Kim, S., & Mintz, E. D. (2023). Typhoid Fever in the Eastern Mediterranean Region: A Systematic Review, 1990–2021. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *108*(2), 285–292. https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0075

Aricò, M. O., Valletta, E., & Caselli, D. (2023). Appropriate Use of Antibiotic and Principles of Antimicrobial Stewardship in Children. *Children*, *10*(4). https://doi.org/10.3390/children10040740

Bashir, I., Danish, S., & Bashir, G. (2025). Public Health Implications of XDR Typhoid Spread in Pakistan and Roadmap for Resistance Mitigation. *Science Futures*, *1*(1), 84–94. https://doi.org/10.11648/j.scif.20250101.20

Bhandari, J. (1979). Typhoid fever. *British Medical Journal*, *1*(6158), 213–214. https://doi.org/10.1136/bmj.1.6158.213

Bisola Bello, A., Olamilekan Adesola, R., Idris, I., Yawson Scott, G., Alfa, S., & Akinfemi Ajibade, F. (2024). Combatting extensively drug-resistant Salmonella: a global perspective on outbreaks, impacts, and control strategies. *Pathogens and Global Health*, *118*(7–8), 559–573. https://doi.org/10.1080/20477724.2024.2416864

Carey, M. E., Dyson, Z. A., Ingle, D. J., Amir, A., Aworh, M. K., Chattaway, M. A., Chew, K. L., Crump, J. A., Feasey, N. A., Howden, B. P., Keddy, K. H., Maes, M., Parry, C. M., Van Puyvelde, S., Webb, H. E., Afolayan, A. O., Alexander, A. P., Anandan, S., Andrews, J. R., … Founou, R. C. (2023). Global diversity and antimicrobial resistance of typhoid fever pathogens: Insights from a meta-analysis of 13,000 Salmonella Typhi genomes. *ELife*, *12*. https://doi.org/10.7554/ELIFE.85867

Carey, M. E., McCann, N. S., & Gibani, M. M. (2022). Typhoid fever control in the 21st century: where are we now? *Current Opinion in Infectious Diseases*, *35*(5), 424–430. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000879

da Silva, K. E., Tanmoy, A. M., Pragasam, A. K., Iqbal, J., Sajib, M. S. I., Mutreja, A., Veeraraghavan, B., Tamrakar, D., Qamar, F. N., Dougan, G., Bogoch, I., Seidman, J. C., Shakya, J., Vaidya, K., Carey, M. E., Shrestha, R., Irfan, S., Baker, S., Luby, S. P., … Andrews, J. R. (2022). The international and intercontinental spread and expansion of antimicrobial-resistant Salmonella Typhi: a genomic epidemiology study. *The Lancet Microbe*, *3*(8), e567–e577. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00093-3

Dyson, Z. A., & Holt, K. E. (2021). Five Years of GenoTyphi: Updates to the Global Salmonella Typhi Genotyping Framework. *Journal of Infectious Diseases*, *224*, S775–S780. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab414

Farishta, S., Faryal, R., Waqas, M., Ali, M., Uppal, R., Salman, M., Ashraf, Z., Khalid, A., & Khan, A. (2025). Mechanisms of azithromycin resistance in Salmonella Typhi: molecular insights from dynamics behavior to clinical implications. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. https://doi.org/10.1080/07391102.2025.2524407

Hamdulay, K., Rawekar, R., Tayade, A., Kumar, S., & Acharya, S. (2024). Evolving Epidemiology and Antibiotic Resistance in Enteric Fever: A Comprehensive Review. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.63070

Id, C. D. B., Wong, V. K., Dougan, G., & Pollard, A. J. (2018). *A systematic review of antimicrobial resistance in Salmonella enterica serovar Typhi , the etiological agent of typhoid*. 1–15.

Imran, H., Saleem, F., Gull, S., & Khan, Z. (2024). Uncovering the growing burden of enteric fever: A molecular analysis of Salmonella Typhi antimicrobial resistance. *Microbial Pathogenesis*, *191*. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106676

Javed, A., & Technol;, A. S. K. 2Hassan A. K. 3Syed A. G. 4Shehla J. A. 5Fridoon J. A. 1and R. M. of P. U. of H. S. L. P. U. of S. &. (2020). *Review Article: Extensively Drug-Resistant (XDR) Typhoid: Evolution,Prevention, and Its Management 2020*. *2020*.

Katiyar, A., Sharma, P., Dahiya, S., Singh, H., Kapil, A., & Kaur, P. (2020). Genomic profiling of antimicrobial resistance genes in clinical isolates of Salmonella Typhi from patients infected with Typhoid fever in India. *Scientific Reports*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-020-64934-0

Kavai, S. M., Mbae, C., Mugo, M., Njoroge, P., Chepchirchir, J., Wambui, N., Anyona, S., Imoli, D.,

Ng'etich, R., Kibet, E., Odityo, G., Mundalo, S., Wairimu, C., Kariuki, M., Njuguna, A., Wamucii, E., Mbithi, W., Owegi, D., Muturi, P., … Kariuki, S. (2026). High prevalence of multi-drug resistant H58 Salmonella Typhi and emerging fluoroquinolone resistance among febrile children in Nairobi County, Kenya. *BMC Infectious Diseases*, *26*(1). https://doi.org/10.1186/s12879-025-12317-z

Khadse, S. N., Ugemuge, S., & Singh, C. (2023). Impact of Antimicrobial Stewardship on Reducing Antimicrobial Resistance. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.49935

Khan, M., Khattak, M. T., Gul, A., Riaz, M., & Zahra, F. T. (2024). A comparable risk of extensively drug-resistant typhoid fever in the pediatric cohort during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Health Sciences*, *18*(1), 24–28.

Khan, M., & Shamim, S. (2022). Understanding the Mechanism of Antimicrobial Resistance and Pathogenesis of Salmonella enterica Serovar Typhi. *Microorganisms*, *10*(10). https://doi.org/10.3390/microorganisms10102006

Kungu, F., Awere-Duodu, A., & Donkor, E. S. (2025). Prevalence and Antimicrobial Resistance of Typhoid Fever in Ghana: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*, *13*(4). https://doi.org/10.3390/diseases13040113

Marchello, C. S., Carr, S. D., & Crump, J. A. (2020). A systematic review on antimicrobial resistance among salmonella typhi worldwide. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *103*(6), 2518–2527. https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0258

Masuet-Aumatell, C., & Atouguia, J. (2021). Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *40*. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101946

Matono, T., Morita, M., Yahara, K., Lee, K. ichi, Izumiya, H., Kaku, M., & Ohnishi, M. (2017). Emergence of resistance mutations in salmonella enterica serovar typhi against fluoroquinolones. *Open Forum Infectious Diseases*, *110*(2). https://doi.org/10.1093/ofid/ofx230

Mina, S. A., Debnath, P., Hossain, A. K. M. Z., Hasan, M. Z., & Azad Chowdhury, A. M. M. (2024). Screening and identification of multiple antibiotic- resistant genes containing Salmonella Typhi from drinking water: A severe public health concern in Bangladesh. *Heliyon*, *10*(22). https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40523

Mogasale, V. V., John, J., Sahai, N., Ray, A., Farooqui, H. H., Mogasale, V., Dhoubhadel, B. G., Edmunds, W. J., Clark, A., & Abbas, K. (2026). Burden of typhoid fever and antimicrobial resistance in India (2023): a modelling study. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, *44*. https://doi.org/10.1016/j.lansea.2025.100714

Morel, C. M., de Kraker, M. E. A., & Harbarth, S. (2021). Surveillance of Resistance to New Antibiotics in an Era of Limited Treatment Options. *Frontiers in Medicine*, *8*. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.652638

Murthy, S., Hagedoorn, N. N., Faigan, S., Rathan, M. D., Sharples, K. J., Marchello, C. S., & Crump, J. A. (2025). Global typhoid fever incidence: an updated systematic review with meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, *25*(12), 1347–1362. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00359-7

National Academies of Sciences Engineering and Medicine. (2022). The health and economic burden of resistance. *Combating Antimicrobial Resistance and Protecting the Miracle of Modern Medicine*, 73–155.

Naylor, N. R., Hasso-Agopsowicz, M., Kim, C., Ma, Y., Frost, I., Abbas, K., Aguilar, G., Fuller, N., Robotham, J. V., & Jit, M. (2025). The global economic burden of antibiotic-resistant infections and the potential impact of bacterial vaccines: a modelling study. *BMJ Global Health*, *10*(6). https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-016249

Riaz, M., Ahmad, S., Sattar, F., Li, G., Din, Z. U., Ahmad, S., Azra, Waheed, A., Ul Haq, I., Phelan, J. E., Rani, G. F., Cabral-Marques, O., Campino, S., Khan, T. A., & Clark, T. G. (2025). Whole-Genome Sequencing Analysis of Drug-Resistant Salmonella Typhi in Children. *Pathogens*, *14*(10). https://doi.org/10.3390/pathogens14100967

Sahai, N., John Jacob, J., Kumar Arunachalam, D., Kumar Das, B., Kapil, A., Pandey, S., Dutta, S., Chakraborty, D., Sen Gupta, A., Gupta, M., Bansal, A., Shah, B., Iyer, V., Panchal, C., Qureshi, S., Saigal, K., Saikia, D., Gupta, D., Nagaraj, S., … John, J. (2025). Antimicrobial susceptibility

trends of S. Typhi and S. Paratyphi in a post-COVID-19 pandemic India, from a multicenter surveillance network. *Scientific Reports*, *15*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-025-93170-7

Salman Ahmad, Ullah, K., Shahbaz Sharif, Naseer Ahmad, & Bahar Ali. (2024). Antibiotic Resistance: Targeting Extensively Drug Resistant (XDR) *Salmonella Typhi*. *National Journal of Life and Health Sciences*, *3*(2), 55–64. https://doi.org/10.62746/njlhs.v3n2.58

Shahab, K., Zuhayr, A., Rizwan, F., Noori, M., Bukhari, L., Shahid Waziry, S., Saeed, K., Malik, H., & Khan, H. (2025). Carbapenems: The Final Line of Defense in Typhoid Fever Treatment at Hayatabad Medical Complex, Peshawar. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.77855

Singh, H. (2026). *Target product profile to guide development of next generation diagnostic test for Salmonella enterica: Responding to the crisis of drug resistant typhoid*.

Singhal, L., Sandhu, D., Gupta, V., & Kour, I. (2024). Salmonella Typhi: A Review of Antibiogram Journey in Developing Countries. *Infectious Disorders - Drug Targets*, *24*(6), 37–44. https://doi.org/10.2174/0118715265255339240102110929

Tanmoy, A. M., Hooda, Y., Sajib, M. S. I., Rahman, H., Sarkar, A., Das, D., Islam, N., Kanon, N., Rahman, M. A., Garrett, D. O., Endtz, H. P., Luby, S. P., Shahidullah, M., Amin, M. R., Alam, J., Hanif, M., Saha, S. K., & Saha, S. (2024). Trends in antimicrobial resistance amongst Salmonella Typhi in Bangladesh: A 24-year retrospective observational study (1999–2022). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *18*(10). https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012558

Ullah, A., Shabil, M., Abdulsamad, S. A., Jan, A., Naeem, A. A., Ullah, H., Khattak, M., & Zakiullah. (2025). Prevalence of the Antibiotic Resistance of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi in Pakistan: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*, *12*(4). https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf131

Vanderslott, S., Kumar, S., Adu-Sarkodie, Y., Qadri, F., & Zellweger, R. M. (2023). Typhoid Control in an Era of Antimicrobial Resistance: Challenges and Opportunities. *Open Forum Infectious Diseases*, *10*, S47–S52. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad135

Walker, J., Chaguza, C., Grubaugh, N. D., Carey, M., Baker, S., Khan, K., Bogoch, I. I., & Pitzer, V. E. (2023). Assessing the global risk of typhoid outbreaks caused by extensively drug resistant Salmonella Typhi. *Nature Communications*, *14*(1), 1–10. https://doi.org/10.1038/s41467-023-42353-9

Woolf, S. H., & Aron, L. (2013). Physical and Social Environmental Factors. *Health in International Perspective: Shorter Lives, Poorer Health.*, 192–206.

Y., H., M.S.I., S., H., R., S.P., L., J., B.-D., M., S., J.R., A., S.K., S., S., S., Hooda, Y., Sajib, M. S. I., Rahman, H., Luby, S. P., Bondy-Denomy, J., Santosham, M., Andrews, J. R., Saha, S. K., & Saha, S. K. (2019). Molecular mechanism of azithromycin resistance among typhoidal Salmonella strains in Bangladesh identified through passive pediatric surveillance. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *13*(11), e0007868.

Yang, J., Zheng, L., Guan, Y., & Song, C. (2020). Analysis of the impact of antimicrobial management and rational use of antibiotics. *European Journal of Hospital Pharmacy*, *27*(5), 286–291. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001609

Zakir, M., Khan, M., Umar, M. I., Murtaza, G., Ashraf, M., & Shamim, S. (2021). Emerging trends of multidrug-resistant (Mdr) and extensively drug-resistant (xdr) salmonella typhi in a tertiary care hospital of lahore, pakistan. *Microorganisms*, *9*(12). https://doi.org/10.3390/microorganisms9122484