

DEMAM TIFOID DENGAN INFEKSI SARS CoV-2 DI ERA ENDEMI : SEBUAH LAPORAN KASUS

Muhammad Iqbal Fauzi^{1*}, Maria Erika Pranansakti²

Siloam Hospitals Semarang^{1,2}

*Corresponding Author : muhammad.iqbalfauzi6666@gmail.com

ABSTRAK

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi bakteri *Salmonella enterica* khususnya turunannya, yaitu *typhi*, *paratyphi* A, B dan C. Secara klasik, demam tifoid dikaitkan dengan demam berkepanjangan dengan pola *step ladder*, gejala gastrointestinal (seperti mual, muntah, diare, atau konstipasi), sakit kepala, kelelahan, tidak enak badan, kehilangan nafsu makan, dan batuk. SARS CoV-2 saat ini menyebabkan pandemi penyakit yang parah di seluruh dunia, menyebabkan pandemi global. Indonesia saat ini sudah menetapkan SARS CoV-2 sebagai penyakit endemi. Mayoritas orang yang terinfeksi SARS CoV-2 adalah tidak menunjukkan gejala atau mengeluhkan gejala mirip pneumonia yang terdiri dari demam, batuk, sesak napas, dan gejala virus seperti mialgia, kelelahan, dan sakit kepala. Persamaan gejala keduanya menjadi tantangan dokter dalam mendiagnosis. Seorang pria 38 tahun dengan keluhan demam, gangguan gastrointestinal dan mialgia, batuk dengan diagnosis demam tifoid dan SARS-CoV-2. Pasien diberikan terapi antibiotik dan antivirus. Demam, gangguan gastrointestinal, dan batuk merupakan gejala pada demam tifoid yang mana perlu adanya diagnosis banding lain dimasa endemi SARS-CoV-2 sehingga dapat melakukan penatalaksanaan yang tepat. Kesimpulan pada penelitian ini yaitu dokter perlu menegaskan diagnosis banding yang lebih lengkap pada pasien dengan gejala demam pada era endemi SARS-CoV-2.

Kata kunci : antibiotik, antivirus, demam tifoid, endemi, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Typhoid fever is an infectious disease caused by Salmonella enterica bacteria, especially its derivatives, typhi, paratyphi A, B and C. Classically, typhoid fever is associated with prolonged fever with a step-ladder pattern, gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea or constipation, headache, fatigue, malaise, loss of appetite and cough. SARS CoV-2 is currently causing a severe disease outbreak worldwide, leading to a global pandemic. Indonesia already declared SARS CoV-2 an endemic disease. The majority of people infected with SARS CoV-2 are asymptomatic or complain of pneumonia-like symptoms consisting of fever, cough, shortness of breath and viral symptoms such as myalgia, fatigue and headache. The similarity of symptoms between the two poses a diagnostic challenge for clinicians. A 38-year-old man presented with fever, gastrointestinal distress, myalgia, and cough, and was diagnosed with typhoid fever and SARS CoV-2. The patient was treated with antiviral and antibiotic therapy. Fever, gastrointestinal distress and cough are symptoms of typhoid fever, which requires further differential diagnosis during SARS-CoV-2 endemic era so that appropriate management can be carried out. The conclusion of this study is that doctors need to establish a more comprehensive differential diagnosis for patients with fever symptoms in the era of the SARS CoV-2 endemic.

Keywords : antibiotics, antivirals, endemic, typhoid fever, SARS CoV-2

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* serovar *typhi* dan *paratyphi* A, B, dan C (WHO, 2018), (Harris & Brooks, 2012). Pada tahun 2015, diperkirakan ada sekitar 11-21 juta kasus demam tifoid dan 148.000-161.000 kematian terkait terjadi di seluruh dunia (WHO, 2022). Pada tahun 2019, sebuah studi pemodelan terbaru memperkirakan bahwa 9,2 juta kasus demam tifoid dan 110.000 kematian terjadi di seluruh dunia, dengan perkiraan WHO insiden tertinggi di Asia Tenggara dengan 306 kasus per

100.000 orang (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020). Di Indonesia pada tahun 2006 demam tifoid bersifat endemis, serta banyak ditemukan di berbagai kota. Insiden demam tifoid di Indonesia berkisar 350-810 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2006). Menurut Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2007, prevalensi tifoid klinis nasional sebesar 1,6% (Indonesia, 2007). Infeksi ini ditularkan melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi serta sanitasi yang buruk. Gejala yang ditimbulkan meliputi demam yang berkepanjangan, sakit kepala, nyeri perut, dan konstipasi atau diare. Meskipun penggunaan antibiotik adalah cara yang efektif untuk mengobati demam tifoid, demam tifoid telah menjadi lebih kebal terhadap antimikroba, terutama terhadap fluorokuinolon dan ceftriaxone.

Faktor risiko demam tifoid antara lain antara lain sanitasi lingkungan yang buruk, kualitas sumber air bersih buruk, *hygiene* perorangan yang buruk dan mengkonsumsi makanan dalam kondisi mentah (Hatta et al., 2009), (Tran et al., 2005). Secara klasik, demam tifoid dikaitkan dengan demam berkepanjangan dengan pola *step ladder*, gejala gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, atau konstipasi, sakit kepala, kelelahan, tidak enak badan, kehilangan nafsu makan, dan batuk (Meiring et al., 2023). Sejak kamunculan virus SARS CoV-2 saat ini menyebabkan pandemi global. Mayoritas orang yang terinfeksi SARS CoV-2 tidak menunjukkan gejala atau mengeluhkan gejala seperti pneumonia yang terdiri dari demam, batuk, sesak napas, dan gejala virus seperti mialgia, kelelahan, dan sakit kepala (Thevarajan et al., 2020). Selain itu, spektrum klinis SARS CoV-2 berkisar dari tanpa gejala, ringan, hingga sedang berat, yang dapat menyebabkan kematian (Hafiz et al., 2020). Beberapa negara telah menyatakan SARS CoV-2 sebagai penyakit endemis termasuk Indonesia, namun perlu kewaspadaan agar tidak terjadi eskalasi kasus (Townsend et al., 2023).

Dengan peralihan menuju era endemi, infeksi ini tetap menjadi perhatian, terutama pada populasi rentan. Infeksi SARS CoV-2 dapat memengaruhi berbagai sistem tubuh, termasuk sistem gastrointestinal, yang juga menjadi sasaran utama dari demam tifoid. Diare dan muntah adalah salah satu gejala COVID-19 yang dapat menyebabkan atau memperburuk demam tifoid serta mempersulit proses diagnosis demam tifoid. Infeksi demam tifoid dan SARS CoV-2 dapat berdampingan karena keduanya memiliki beberapa jalur patofisiologi dan faktor risiko yang tumpang tindih. Demam tifoid, yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* serovar Typhi, menyerang melalui sistem gastrointestinal, terutama pada individu dengan kekebalan tubuh yang lemah atau yang hidup dalam kondisi sanitasi buruk. SARS CoV-2, di sisi lain, menyerang melalui saluran pernapasan, tetapi juga dapat memengaruhi saluran gastrointestinal dengan gejala seperti diare, mual, dan muntah. Kedua infeksi ini dapat saling memperburuk karena adanya gangguan pada respons imun inang yang menyebabkan inflamasi sistemik berlebihan.

Ko-infeksi dapat terjadi pada populasi rentan seperti pasien dengan komorbiditas, defisiensi imun, atau pada lingkungan dengan sanitasi buruk yang mendukung penularan *Salmonella enterica* serovar typhi. Infeksi SARS CoV-2 dapat melemahkan sistem imun bawaan, sehingga dapat melemahkan patogen lain. Selain itu, gangguan pada usus yang disebabkan oleh infeksi SARS CoV-2 dapat memperparah risiko peningkatan *Salmonella*. Sebaliknya, inflamasi akibat demam tifoid dapat memengaruhi keseimbangan imunologis tubuh, sehingga memperburuk gejala klinis COVID-19. Kombinasi ini meningkatkan risiko komplikasi, seperti sepsis, disfungsi multiorgan, atau memperburuk kesehatan. Secara epidemiologi, ko-infeksi ini mengamati pentingnya peningkatan pengawasan terhadap penyakit menular, khususnya di daerah dengan demam tifoid yang tinggi. Pendekatan komprehensif diperlukan untuk memastikan bahwa layanan kesehatan dapat secara efektif mengidentifikasi dan menangani infeksi ini. Pemahaman yang lebih komprehensif tentang patologi, interaksi, dan dampak klinis dapat digunakan untuk mengembangkan pengelolaan yang lebih terintegrasi untuk meningkatkan hasil pasien dan mengurangi kesehatan masyarakat secara keseluruhan. Dalam era endemi COVID-19, penting untuk mengetahui hubungan antara

demam tifoid dan infeksi SARS CoV-2, khususnya terkait dampak klinis, diagnostik, perawatan dan pengobatan pasien.

Studi ini bertujuan untuk memberikan wawasan tentang implikasi ko-infeksi ini, baik dari aspek epidemiologi maupun penanganan klinis yang lebih terintegrasi.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengidentifikasi hubungan dan dampak ko-infeksi demam tifoid dan SARS CoV-2. Populasi penelitian melibatkan pasien rawat inap yang didiagnosis dengan demam tifoid dan infeksi SARS CoV-2. Kriteria pasien meliputi hasil diagnosis klinis atau laboratorium yang mengonfirmasi demam tifoid (kultur darah positif *Salmonella typhi* atau serologi Widal) serta hasil tes PCR atau antigen SARS CoV-2 positif dalam waktu bersamaan atau berdekatan. Salah satu kasus studi yang diamati adalah pasien berusia 38 tahun dengan gejala demam, gangguan gastrointestinal, mialgia, dan batuk, yang menunjukkan hasil positif *Salmonella Typhi* (IgM) dan SARS CoV-2 (swab antigen). Variabel penelitian mencakup manifestasi klinis (demam, diare, nyeri kepala, sesak napas, saturasi oksigen, gejala pernapasan lainnya), gambaran radiologi (foto toraks), dan respons terhadap terapi.

Data dikumpulkan dari rekam medis pasien, meliputi anamnesis (riwayat gejala, aktivitas sebelum sakit, riwayat penyakit), pemeriksaan klinis (fisik sistemik), pemeriksaan laboratorium (darah rutin, serologi *Salmonella Typhi* IgM/IgG, antigen SARS CoV-2), pemeriksaan radiologi (rontgen toraks, CT scan), serta pengobatan dan respons terapi (ciprofloxacin untuk antibiotik dan favipiravir untuk antivirus). Data dianalisis secara deskriptif untuk menilai korelasi gejala demam tifoid dan infeksi SARS CoV-2, mengidentifikasi tantangan diagnostik akibat kesamaan gejala, serta mengevaluasi respons klinis terhadap kombinasi terapi.

HASIL

Informasi Pasien

Seorang pria 38 tahun datang dengan keluhan demam, demam sejak empat hari sebelum masuk rumah sakit terus-menerus dan dirasakan menggigil saat malam hari diikuti dengan berkeringat, nyeri pada badan, kaku pada sendi dan otot, lemas, nafsu makan menurun, nyeri kepala, nyeri pada sendi-sendi tanpa perbesaran dan kemerahan. Tidak terdapat ruam kulit serta bintik kemerahan. Pasien mengalami batuk berdahak, dahak wana putih kental tidak terdapat bercak darah. Pasien mengalami hidung tersumbat dan pilek, lendir berwarna bening, tidak terdapat mimisan. Pasien tidak merasakan nyeri menelan, sesak napas, nyeri dada dan dada terasa terbakar. Pasien merasakan terdapat nyeri perut dibagian ulu hati, tidak melilit, pasien merasakan mual dan muntah sebanyak dua kali, muntah tidak terdapat lendir dan darah, buang air besar sehari dua kali konsistensi normal, tidak terdapat lendir dan darah, buang air kecil sehari empat kali, warna kuning jernih, tidak ada nyeri saat berkemih. Pasien memiliki riwayat bepergian ke luar kota dan makan di warung pinggir jalan. Tidak terdapat riwayat penyakit terdahulu, trauma dan operasi. Pasien tidak merokok dan mengkonsumsi alkohol. Riwayat vaksinasi pasien tiga kali vaksin SARS CoV-2.

Penemuan Klinis

Pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran komposmetis GCS 15 E4M6V5. Tanda-tanda vital tekanan darah 118/70 mmHg, nadi 80 kali/meint, respirasi 20 kali/menit, suhu 38.5 C, saturasi oksigen perifer 98%. Pemeriksaan fisik mata : cowong tidak ada, sklera ikterik tidak ada, konjungtiva anemis tidak ada; hidung : konka hipertrofi dan edema, mulut : mukosa

kering tidak ada, sianosis tidak ada; faring : hiperemis; tonsil : ukuran t2/t2 kriptid tidak melebar detritus tidak ada; dada : retraksi tidak ada; paru : suara dasar vesikular, tidak terdapat *wheezing* dan ronki; jantung: bunyi jantung normal; abdomen : supel, nyeri tekan epigastrial dan umbilikal, tidak terdapat perbesaran hati dan limfa; ekstremitas: akral hangat, tidak ada edema, tidak terdapat ptekiea, tidak terdapat *rose spot*.

Pemeriksaan Laboratorium

Pada pasien terdapat riwayat demam, batuk dan bepegian dar luar kota maka dilakukan pemeriksaan darah rutin dan *differential count*, IgM IgG dengue dan IgM S.typhi didapatkan hasil RBC 5.35×10^6 sel/ul, Hb 16.2 mg/dL, hematokrit 47.3 %, MCV 89.5 fL, MCH 30.3 pg, MCHC 33.8 g/dL, leukosit 5.700 sel/dL , neutrofil segmen 69%, neutrofil batang 0%, limfosit 23 %, monosit 7%, eosinofil, 1%,basofil 0%, trombosit 222.000 sel/ul. Swab antigen SARS- -Cov 2 positif, IgM IgG dengue negatif, IgM S.typhi positif.

Pemeriksaan Radiologi

Hasil rontgen thorax menunjukkan infiltrat minimal pada parakardial kiri, cenderung bronkopneumonia infeksi virus, pemeriksaan MSCT thorax didapatkan hasil pada paru kanan tampak *groundglass opacity* di segmen superior dan segmen posterobasal lobus inferior serta segmen apical lobus superior paru kanan dan paru kiri, tampak *groundglass opacity* di segmen apicoposterior lobus superior paru kiri.



Gambar 1. Rontgen thorax PA dengan gambaran infiltrat minimal pada parakardial kiri, cenderung bronkopneumonia, unspecified for viral infection (kiri), MSCT thorax PA lung window dengan gambaran, *groundglass opacity* di paru bilateral, subcentimeter nodul dan subpleural nodul paru bilateral (kanan)

Perkembangan Pasien

Pada hari pertama pasien di rawat di ruang isolasi dan mendapatkan terapi cairan kristaloid 1500 ml/ 24 jam, pantoprazol 40 mg/12 jam iv, ciprofloxacin 400mg/12 jam iv, ondancetron 4 mg/8 jam iv dan peroral paracetamol 500 mg/6 jam, erdosteine 300 mg/8 jam, pseudoefedrin 120 mg + loratadine 5 mg/ 12 jam, fapivirafir *loading dose* 1600 mg/12 jam. Pada hari kedua pasien masih mengeluhkan meriang, batuk, hidung tersumbat namun tidak terdapat mual dan muntah, buang air kecil dan besar tidak ada keluhan. Pada pemeriksaan tanda-tanda vital tekanan darah 118/80 mmHg, nadi 96 kali/meint, respirasi 20 kali/menit, suhu 36.1 C, saturasi oksigen perifer 98%. Pada pemeriksaan fisik paru tidak terdapat suara napas tambahan, pada pemeriksaan abdomen masih terdapat nyeri perut pada epigastrial tidak terdapat perbesaran

hati dan limfa. Pasien dengan diagnosis demam tifoid dengan SARS-Co-V-2 perbaikan. Terapi yang diberikan cairan kristaloid 1500 ml/ 24 jam, pantoprazol 40 mg/12 jam iv, ciprofloxacin 400mg/12 jam iv, ondancetron 4 mg/8 jam dan peroral paracetamol 500 mg/6 jam, erdostein 300 mg/8 jam, pseudoefedrin 120 mg + loratadine 5 mg/ 12 jam, fapivirafir *maintenance dose* 600 mg/12 jam, vitamin D3 1000 iu/24 jam.

Pada hari ketiga pasien sudah tidak terdapat demam, nyeri perut, batuk dan pilek sudah berkurang, mual dan muntah tidak ada. Pada pemeriksaan tanda-tanda vital tekanan darah 100/78 mmHg, nadi 71 kali/meint, respirasi 20 kali/menit, suhu 36.4 C, saturasi oksigen perifer 98%. Pada pemeriksaan fisik paru tidak terdapat suara tambahan, pada pemeriksaan abdomen tidak terdapat nyeri tekan. Terapi yang diberikan cairan kristaloid 1500 ml/ 24 jam, pantoprazol 40 mg/12 jam iv, ciprofloxacin 400mg/12 jam iv, dan peroral paracetamol 500 mg/6 jam, erdostein 300 mg/8 jam, pseudoefedrin 120 mg + loratadine 5 mg/ 12 jam, fapivirafir *maintenance dose* 600 mg/12 jam, vitamin D3 1000 iu/24 jam. Selama perawatan di rumah sakit tidak didapatkan perburukan klinis kemudian dilakukan pemeriksaan PCR dan didapatkan hasil negatif. Kemudian pasien diperbolehkan untuk rawat jalan dan dilanjutkan pemberian antibiotik sampai hari ke-7, antivirus sampai hari ke-5 dan terapi simptomatik dan isolasi mandiri di rumah.

PEMBAHASAN

Demam tifoid merupakan salah satu penyakit menular yang paling umum dan terjadi di negara berkembang salah satunya Indonesia (Punjabi et al., 2013). Penularan penyakit ini melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi melalui *fecal oral*, penyakit ini berkaitan dengan kebersihan personal dan sanitasi (Bhutta, 2006), (Widoyono, 2011), (Nuruzzaman & Syahrul, 2016). Makanan yang terkontaminasi bakteri setelah bertahan dari asam lambung menginvasi epitel sel usus halus melalui sel M yang terkandung pada *peyer plaque* yang kemudian difagosit oleh makrofag, kemudian masuk ke saluran getah bening mesenterik dan toraks masuk ke dalam sirkulasi sistemik serta mencapai sistem retikuloendotelial di hati, limpa dan sumsum tulang belakang. Bakteri bereplikasi dalam fagosit dan merangsang sitokin seperti TNF- α IL-12, IL-18, IL-14, IL-15 dan interferon (IFN) γ dan beberapa bakteri akan mampu melewati dan akan mencapai folikel limfoid, akan dibentuk oleh sel mononuklear yaitu sel T limfosit, yang akan berfungsi sama baiknya dengan *dendritic cells* (DC). DC akan yang akan memicu aktivasi limfosit T dan limfosit B, selanjutnya pelepasan bakteri dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakterimia serta menimbulkan gejala pada seseorang yang terinfeksi (Kaur & Jain, 2012), (Pegues & Miller, 2015).

Gejala yang timbul meliputi demam, sakit kepala, menggigil, batuk, berkeringat, mialgia, malaise, atralgia, termasuk gejala penyakit pencernaan seperti anoreksia, nyeri perut, mual, diare, sembelit pada pemeriksaan terdapat seperti lidah kotor, epistaksis relatif, bradikardia, bintik kemerahan atau *rose spot*, nyeri perut dan hepatosplenomegali (Khurshid & Rashid, 2006), (Yasin et al., 2018). Pada pasien ini terdapat gejala demam, mialgia, atralgia dan gangguan gastrointestinal berupa nyeri perut, mual dan muntah serta adanya riwayat makan yang diduga terkontaminasi bakteri. Standar baku emas untuk mendiagnosis menggunakan pemeriksaan kultur, namun pemeriksaan kultur memiliki kelemahan yaitu lama pemeriksaan antara 5-7 hari serta peralatan yang lebih canggih untuk identifikasi bakteri sehingga tidak praktis untuk dipakai sebagai metode diagnosis baku dalam pelayanan penderita (Hayat et al., 2011). Oleh karena hal tersebut pada pasien ini dilakukan pemeriksaan serologis antigen IgM S.typhi . Penggunaan pemeriksaan serologis IgM menurut penelitian (Arora et al., 2019) nilai sensitivitas pemeriksaan IgM S. typhi yaitu 88,9% dan nilai spesifisitas pemeriksaan IgM Salmonella typhi yaitu 97,6%. Terapi utama dalam demam tifoid adalah antibiotik dimana 60-90% kasus akan sembuh. Pada awalnya antibiotik pilihan pertama adalah kloramphenikol

namun pada tahun 1990an peneliti menemukan adanya resistensi terhadap antibiotik tersebut. Antibiotik yang menjadi lini utama dari tererpi demam tifoid pada saat ini salah satunya antibiotik golongan fluoroquinolon (Mirza et al., 1996).

World Health Organization (WHO) saat ini merekomendasikan antibiotik azithromycin, ciprofloxacin, atau seftriakson sebagai lini pertama antibiotik (Kuehn et al., 2022). Pemberian terapi antibiotik ciprofloxacin dapat secara efektif mengobati pasien pemebrian terapi antara 5-10 hari pemberian (Kuehn et al., 2022). Cara kerja dari antibiotik golongan fluorokuinolon ini dengan cara menghambat enzim topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV yang akan diperlukan oleh bakteri *Salmonella typhi* untuk melakukan replikasi DNA. Golongan antibiotik ini dapat membentuk suatu ikatan yang kompleks dengan enzim topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV dan juga dengan DNA bakteri. Sehingga antibiotik ini akan mengakibatkan hambatan yang menghasilkan efek sitotoksik ke dalam sel target. Antibiotik golongan *Fluoroquinolone* mempunyai kemampuan penetrasi yang sangat baik ke dalam jaringan, antibioik ini dapat membunuh bakteri *S. Typhi* secara intraseluler di dalam sel monosit/makrofag (Raini, 2016), (Nelwan et al., 2013).

Corona virus 19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus corona SARS CoV-2 dimana pada tahun 2020 WHO menetapkan sebagai pandemi global (Cucinotta & Vanelli, 2020). SARS CoV-2 menyerang organ pernapasan dengan penularan melalui droplet, manifestasi klinis dimulai dari tanpa gejala, gejala ringan, hingga penyakit yang menyebabkan keadaan berat, seperti sindrom gangguan pernafasan akut, kegagalan bernafas, atau kegagalan multipel organ (Tsai et al., 2021). Sel yang ditargetkan oleh SARS CoV-2 selama infeksi pada manusia kemungkinan besar adalah sel bersilia di nasofaring atau trakea, atau sel sustentakular di mukosa penciuman hidung dan alveolus (Ahn et al., 2021), (Katsura et al., 2020). SARS CoV-2 memiliki mekanisme patogeneis dimana virus mempunyai *glikoprotein* pada *enveloped spike* atau protein S Untuk dapat meninfeksi protein S virus akan berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) pada membran plasma sel tubuh. Di dalam sel, virus ini akan menduplikasi materi genetik dan protein yang dibutuhkan dan akan membentuk virion baru di permukaan sel (Zhang et al., 2020).

Sebagian besar pasien yang bergejala mengalami demam, batuk, dan sesak napas. Gejala yang lebih jarang terjadi termasuk sakit tenggorokan, anosmia, disgeusia, anoreksia, mual, malaise, mialgia, dan diare (Stokes et al., 2020). Pemeriksaan diagnostik SARS CoV-2 secara definitif menggunakan pemeriksaan *real time polymer chain reaction* (RT-PCR) sesuai rekomendasi pedoman nasional tatalaksana Covid-19 tahun 2022. Pemeriksaan rontgen dada dan CT scan dapat dilakukan apabila ditemukan adanya gejala pneumonia atau gejala sedang-berat (Burhan et al., 2022). Pada derajat ringan favipiravir dipilih sebagai pilihan terapi antivirus, pada pasien berat lebih dari 35 kg dosis yang direkomendasikan sebesar loading dose 1600mg/12 jam pada hari pertama dan 600 mg/12 jam pada hari kedua sampai kelima (Burhan et al., 2022). Favipiravir bekerja secara selektif dan berpotensi menghambat RNA-dependent RNA *polymerase* (RdRp) dari virus RNA dan menyebabkan mutasi transversi RNA sehingga virus dapat mati (Zhao & Zhong, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan (Chen et al., 2020) menunjukkan hasil penggunaan favipiravir dapat mengurangi gejala demam dan batuk. Penelitian yang dilakukan (Ivashchenko et al., 2021) menunjukkan penggunaan favipiravir dapat terjadi klirens virus SARS-CoV-2 pada 62,5% pasien dalam waktu 4 hari. Penelitian meta analisis dan yang dilakukan (Manabe et al., 2021) menunjukkan favipiravir dapat meningkatkan virus pembersihan virus dalam 7 hari dan perbaikan klinis dalam 14 hari pada pasien dengan infeksi SARS CoV-2. Inisiasi awal pengobatan dengan favipiravir dapat berkontribusi pada hasil positif untuk pasien terinfeksi SARS CoV-2. Pada pasien ini terdapat perbaikan klinis dan respon terapi yang baik. Pasien ini telah mendapatkan vaksin sebanyak tiga kali yang mana meningkatkan respon imun adaptif serta mengurangi derajat keparahan saat pasien menderita SARS CoV-2 (Purwanti & Ronoatmojo,

2023). Pemberian vaksin juga menurunkan risiko terjadinya *long-Covid* pada pasien (Notarte et al., 2022). Indonesia telah mencabut status pandemi pada SARS CoV-2 sejak 21 Juni 2023 dan ditetapkan sebagai penyakit endemi melalui Keputusan Presiden Republik Indonesia No 17 Tahun 2023. Walaupun sudah menjadi penyakit endemi, tetap perlu wasapada untuk menangani agar tidak terjadi eskalasi kasus (Townsend et al., 2023).

Pada kasus ini kesamaan gejala seperti demam, sakit kepala, mialgia, batuk, nyeri perut merupakan yang merupakan gejala penyakit tifoid dan SARS CoV-2 pada pasien cukup menyulitkan dokter dalam penegakan diagnosis sehingga menimbulkan bias diagnostik dalam praktek klinis (Abdul Aziz et al., 2022). Penelitian yang dilakukan (Ayoubzadeh et al., 2021) menunjukkan seorang pria 16 tahun dari Pakistan terjangkit SARS CoV-2 dan tifoid dimana dokter perlu menyadari bahwa dua infeksi jarang terjadi bersamaan namun apabila terjadi secara bersamaan perlu dilakukan penatalaksanaan yang adekuat. Penelitian serupa juga dilakukan oleh (Yogo et al., 2022) dan (Shin et al., 2020) pemberian terapi antibiotik dan antivirus secara bersamaan pada kasus infeksi bakteri *Salmonella* dan SARS CoV-2. Selain itu, sebuah studi dari Pakistan menunjukkan selama pandemi COVID-19, diagnosis banding antara SARS CoV-2 dan tifoid menjadi tantangan bagi para dokter, karena dalam banyak kasus, mereka mengandalkan diagnosis klinis, sehingga terdapat tantangan dalam menegakan diagnosis (Ahmad et al., 2021). Setelah mikroorganisme infeksius tertentu, seperti *Salmonella* atau SARS CoV-2, telah diidentifikasi secara definitif, tindakan terapi yang tepat dapat dilakukan. Hal Ini termasuk pemberian antibiotik untuk mengobati *Salmonella* dan obat antivirus untuk mengobati SARS CoV-2 (Bogdan et al., 2022).

KESIMPULAN

Dokter harus menegakkan diagnosis banding yang lebih lengkap untuk individu yang memiliki gejala demam, gangguan gastrointestinal, batuk dan mialgia yang berkorelasi pada endemi SARS CoV-2 serta pemberian terapi kombinasi antibiotik dan antivirus perlu diberikan pada pasien dengan infeksi *Salmonella typhi* dan SARS CoV-2 secara bersamaan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini. Terimakasih kepada rekan-rekan sejawat yang telah memberikan saran, dukungan, dan inspirasi selama proses penelitian. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada semua yang telah meluangkan waktu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Tak lupa, kami juga mengucapkan terimakasih kepada lembaga atau institusi yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam menjalankan penelitian ini. Semua kontribusi dan bantuan yang diberikan sangat berarti bagi kelancaran dan kesuksesan penelitian ini. Terimakasih atas segala kerja keras dan kolaborasi yang telah terjalin.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Aziz, J. M., Abdullah, S. K., AL-Ahdal, T. M. A., Gubari, M. I. M., Rashid, M. J., Tahir, K. S., Khahir, R. H., Hamarashid, Z. M., & Huy, N. T. (2022). *Diagnostic bias during the COVID-19. A rare case report of salmonella typhi*. *Annals of Medicine and Surgery*, 74(103282). <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103282>
- Ahmad, S., Tsagkaris, C., Aborode, A. T., Ul Haque, M. T., Khan, S. I., Khawaja, U. A., Carla dos Santos Costa, A., Essar, M. Y., & Lucero-Prisno, D. E. (2021). *A skeleton in the closet: The implications of COVID-19 on XDR strain of typhoid in Pakistan*. *Public Health in Practice*, 2(v;2:100084), 100084. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2021.100084>

- Ahn, J. H., Kim, J. M., Hong, S. P., Choi, S. Y., Yang, M. J., Ju, Y. S., Kim, Y. T., Kim, H. M., Rahman, T., Chung, M. K., Hong, S. D., Bae, H., Lee, C. S., & Koh, G. Y. (2021). Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*, 131(13), 148517. <https://doi.org/10.1172/JCI148517>
- Arora, P., Thorlund, K., Brenner, D. R., & Andrews, J. R. (2019). Comparative accuracy of typhoid diagnostic tools: A Bayesian latent-class network analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007303>
- Ayoubzadeh, S. I., Isabel, S., Coomes, E. A., & Morris, S. K. (2021). Enteric fever and COVID-19 co-infection in a teenager returning from Pakistan. *Journal of Travel Medicine*, 28(3). <https://doi.org/10.1093/jtm/taab019>
- Bhutta, Z. A. (2006). Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *British Medical Journal*, 333(7558), 78–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.333.7558.78>
- Bogdan, I., Citu, C., Bratosin, F., Malita, D., Romosan, I., Gurban, C. V., Bota, A. V., Turaiche, M., Bratu, M. L., Pilut, C. N., & Marincu, I. (2022). The Impact of Multiplex PCR in Diagnosing and Managing Bacterial Infections in COVID-19 Patients Self-Medicated with Antibiotics. *Antibiotics*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040437>
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Eka, G., Pitoyo, ceva W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., & Arif, S. K. (2022). Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 4 Tim Editor Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi Dan Terap. In *Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4* (pp. 79–85).
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., Chen, B., Lu, M., Luo, Y., Ju, L., Zhang, J., & Wang, X. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*, 10, 2020.03.17.20037432. <https://doi.org/10.1101/2020>
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, 91(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Hafiz, M., Icksan, A. G., Harlivasari, A. D., Aulia, R., Susanti, F., & Eldinia, L. (2020). Clinical, radiological features and outcome of COVID-19 patients in a secondary Hospital in Jakarta, Indonesia. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(7), 750–757. <https://doi.org/10.3855/jidc.12911>
- Harris, J. B., & Brooks, W. A. (2012). Typhoid and Paratyphoid (Enteric) Fever. In *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease: Ninth Edition* (pp. 568–576). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4390-4.00069-2>
- Hatta, M., Bakker, M., van Beers, S., Abdoel, T. H., & Smits, H. L. (2009). Risk factors for clinical typhoid fever in villages in rural South-Sulawesi, Indonesia. *International Journal of Tropical Medicine*, 4(3), 91–99.
- Hayat, A. S., Shaikh, N., & Shah, S. I. A. (2011). Typhoid Fever: Evaluation of Typhidot (Igm) in Early and Rapid Diagnosis of Typhoid Fever. *The Professional Medical Journal*, 18(02), 259–264.
- Indonesia, K. K. R. (2007). *Riset Kesehatan Dasar 2007*.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. Typhoid fever–level 4 cause. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, Global Burden of Disease Collaborative Network; 2020. https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/typhoid-fever-level-4-cause
- Ivashchenko, A. A., Dmitriev, K. A., Vostokova, N. V., Azarova, V. N., Blinow, A. A., Egorova, A. N., Gordeev, I. G., Ilin, A. P., Karapetian, R. N., Kravchenko, D. V., Lomakin, N. V., Merkulova, E. A., Papazova, N. A., Pavlikova, E. P., Savchuk, N. P., Simakina, E.

- N., Sitdekov, T. A., Smolyarchuk, E. A., Tikhomolova, E. G., ... Ivachtchenko, A. V. (2021). Avifavir for Treatment of Patients with Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 73(3), 531–534. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2006
<http://www.pdpersi.co.id/peraturan/kepmenkes/kmk3642006.pdf>
- Katsura, H., Sontake, V., Tata, A., Kobayashi, Y., Edwards, C. E., Heaton, B. E., Konkimalla, A., Asakura, T., Mikami, Y., Fritch, E. J., Lee, P. J., Heaton, N. S., Boucher, R. C., Randell, S. H., Baric, R. S., & Tata, P. R. (2020). Human lung stem cell- based alveolospheres provide insights into SARS- CoV-2- mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. *Cell Stem Cell*, 27(6), 890–904.
- Kaur, J., & Jain, S. K. (2012). Role of antigens and virulence factors of *Salmonella enterica* serovar Typhi in its pathogenesis. *Microbiological Research*, 167(4), 199–210. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2011.08.001>
- Khurshid, A., & Rashid, J. (2006). Clinical presentation of typhoid fever. *Annals of King Edward Medical University*, 12(4).
- Kuehn, R., Stoesser, N., Eyre, D., Darton, T. C., Basnyat, B., & Parry, C. M. (2022). Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010452.pub2>
- Manabe, T., Kambayashi, D., Akatsu, H., & Kudo, K. (2021). Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06164-x>
- Meiring, J. E., Khanam, F., Basnyat, B., Charles, R. C., Crump, J. A., Debellut, F., Holt, K. E., Kariuki, S., Mugisha, E., Neuzil, K. M., Parry, C. M., Pitzer, V. E., Pollard, A. J., Qadri, F., & Gordon, M. A. (2023). Typhoid fever. *Nat Rev Dis Primers*, 9(71).
- Mirza, S. H., Beechmg, N. J., & Hart, C. A. (1996). Multi-drug resistant typhoid: a global problem. *J Med Microbiol [Internet]*, 44(5). <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/00222615-44-5-317>
- Nelwan, R., Chen Lie, K., Hadisaputro, S., Suwandoyo, E., & S., & N., Yusuf, H., Sudjana, P., Ismanoe, G., Djunaedi, D., Mubin, H., Said, M., & Paramita, D. (2013). A Single Blind Comparative Randomized Non-Inferior Multicenter Study for Efficacy and Safety of Levofloxacin versus Ciprofloxacin in the Treatment of Uncomplicated Typhoid Fever. *Advances in Microbiology*, 03(01), 122–127. <https://doi.org/10.4236/aim.2013.31019>
- Notarte, K. I., Catahay, J. A., Velasco, J. V., Pastrana, A., Ver, A. T., Pangilinan, F. C., Peligro, P. J., Casimiro, M., Guerrero, J. J., Gellaco, M. M. L., Lippi, G., Henry, B. M., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2022). Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. In K. I. Notarte, J. A. Catahay, J. Velasco, A. Pastrana, A. Ver, F. Pangilinan, P. Peligro, M. Casimiro, J. J. Guerrero, M. M. L. Gellaco, G. Lippi, B. Henry, & C. Fernandez-de-las-Peñas (Eds.), *eClinicalMedicine* (Vol. 53). <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624>
- Nuruzzaman, H., & Syahrul, F. (2016). Risk Analysis of Typhoid Fever Based on Personal Hygiene and Street Food Consumption Habit at Home. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 4(1), 74. <https://doi.org/10.20473/jbe.v4i12016.74-86>
- Pegues, D. A., & Miller, S. I. (2015). Salmonellosis. In D. L. Kasper, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.). McGraw Hill Education.
- Punjabi, N. H., Agtini, M. D., & Ochiai, R. L. (2013). Enteric fever burden in North Jakarta,

- Indonesia: a prospective, community-based study. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 7(11), 781–787.
- Purwanti, E. D., & Ronoatmojo, S. (2023). Association Between COVID-19 Vaccination Status With Severity of Confirmed COVID-19 Patients Period of January-July 2022 in Indonesia. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 14(1), 13–26. <https://doi.org/10.26553/jikm.2023.14.1.13-26>
- Raini, M. (2016). Antibiotik Golongan Fluorokuinolon: Manfaat dan Kerugian. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 26(3), 163–174.
- Shin, Y. R., Park, K. S., Cho, K. J., & Yoon, T. R. (2020). Bilateral septic arthritis of the hip caused by nontyphoidal salmonella: A case report. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 54(2), 217–220. <https://doi.org/10.5152/j.aott.2020.02.278>
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759–765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Thevarajan, I., Buising, K. L., & Cowie, B. C. (2020). Clinical presentation and management of COVID-19. *Medical Journal of Australia*, 213(3), 134–139. <https://doi.org/10.5694/mja2.50698>
- Townsend, J. P., Hassler, H. B., Lamb, A. D., Sah, P., Nishio, A. A., Nguyen, C., Tew, A. D., Galvani, A. P., & Dornburg, A. (2023). Seasonality of endemic COVID-19. In *mBio* (Vol. 14, Issue 6). <https://doi.org/10.1128/mbio.01426-23>
- Tran, H. H., BJune, G., Nguyen, B. M., Rottingen, J. A., Grais, R. F., & Guerin, P. J. (2005). Risk factors associated with typhoid fever in Son La province, northern Vietnam. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(11), 819–826. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.05.007>
- WHO. (2018). Typhoid and other invasive salmonellosis Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. In *Online* (pp. 1–13). http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_21_Typhoid_R2.pdf?ua=1
- WHO. (2022). *Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) SAGE Meeting*. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB). http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/Yellow-bookSAGE2014_final.pdf
- Widoyono. (2011). Penyakit Tropis: Epidemiologi, Penularan, Pencegahan dan Pemberantasannya. In R. Astikawati (Ed.), *Edisi kedua*. Jakarta: Erlangga. (Edisi Kedua, Vol. 1). Erlangga.
- Yasin, N., Jabeen, A., Nisa, I., Tasleem, U., Khan, H., Momin, F., Shah, F., Rasheed, U., Zeb, U., Safi, A.-R., Hussain, M., Qasim, M., & Rahman, H. (2018). A review: Typhoid fever. *Journal Bacteriology Infectious Diseases*, 2(3), 1–7.
- Yogo, A., Yamamoto, S., Iwamoto, N., Aoki, K., Motobayashi, H., Tochtani, K., & Shimizu, T. (2022). Non-typhoidal Salmonella bacteremia in COVID-19 with recrudescence of fever after corticosteroid discontinuation: A case report. *IDCases*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01415>
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346–1351.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
- Zhao, L., & Zhong, W. (2021). Mechanism of action of favipiravir against SARS-CoV-2: Mutagenesis or chain termination? In *Innovation* (Vol. 2, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100165>