

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Demam tifoid atau demam enterik adalah penyakit akut atau sub-akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella*, secara lebih spesifik lebih banyak disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Gejala awal penyakit ini dapat berupa *malaise*, demam, nyeri pada perut, dan konstipasi. Apabila tidak diobati, maka dapat menyebabkan diare, rash, pembesaran limpa dan komplikasi lainnya. (Darmowandowo, 2006)

Demam enterik adalah penyakit endemik di sebagian besar negara-negara berkembang di dunia, khususnya di daerah Amerika Selatan dan Tengah, juga Asia, terutama Asia Selatan dan Asia Tenggara. Dilaporkan ada sekitar 16 – 33 juta kasus, dengan angka kematian 500.000 – 600.000 per tahunnya. Angka kejadian rata – rata penyakit ini 225 – 810 per 100.000 penduduk di Chili, Nepal, Indonesia dan Afrika Selatan (Giraud, *et al.*, 2005)

Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* untuk infeksi *Salmonella*. Keampuhan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid telah diakui berdasarkan efektifitasnya terhadap *Salmonella typhi* disamping harga obat yang relatif murah. Setelah kloramfenikol bertahan sekitar 25 tahun, dilaporkan oleh beberapa peneliti di berbagai negara adanya *strain Salmonella typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol. Peneliti di India melaporkan adanya kasus demam tifoid yang resisten terhadap kloramfenikol pada tahun 1970, sedangkan di Mexico pertama kali dilaporkan pada tahun 1972. Resistensi tersebut ternyata diikuti oleh adanya resistensi *Salmonella typhi* terhadap obat-obat lain yang biasa dipergunakan untuk mengobati demam tifoid. (Hadinegoro, 1999)

Pada tahun 1960, kuinolon yang pertama diperkenalkan, yaitu asam nalidiksat akan tetapi memiliki keterbatasan oleh karena aktivitas intrinsik yang rendah dan cepatnya terjadi resistensi. Penambahan fluor pada molekul kuinolon menghasilkan fluorokuinolon (pertama kali diperkenalkan sebagai siprofloksasin pada 1987) yang memiliki spektrum lebih luas terhadap bakteri gram negatif, namun aktivitas terhadap gram positif lemah (Sastroasmoro, 2005)

Dewasa ini fluorokuinolon biasa digunakan sebagai obat golongan utama dalam mengobati infeksi *Salmonella typhi*. Akan tetapi, beberapa kuman *Salmonella typhi* yang resisten terhadap obat ini pun telah diketemukan. Lebih lagi, telah dilaporkan kegagalan pengobatan dengan fluorokuinolon terhadap pasien dengan infeksi *Salmonella typhi*. Kasus-kasus tersebut banyak dilaporkan dan terjadi di negara-negara berkembang. Pada kebanyakan *strain Salmonella typhi*, resistensi terhadap fluorokuinolon tersebut diakibatkan oleh adanya mutasi dari gen yang mengkode DNA *gyrase* (*gyrA* dan *gyrB*) dan DNA *topoisomerase IV* (*parC* dan *parE*) (Hirose, *et al.*, 2002). Dahulu para peneliti mengira bahwa hanya gen *gyrA* yang menyebabkan resistensi terhadap fluorokuinolon, akan tetapi penelitian terbaru menemukan bahwa gen *parC* pun terlibat dalam mekanisme resistensi tersebut (Gaind, *et al.*, 2006)

Menjadi hal yang menarik bagi kita untuk meneliti lebih lanjut tentang hubungan antara mutasi pada gen *parC* dengan resistensi terhadap fluorokuinolon pada *Salmonella typhi* di Indonesia.

Untuk mengawali penelitian ini, dilakukan perbanyakan (amplifikasi) bagian gen *parC* dari *Salmonella typhi* di Indonesia, yang sampelnya diperoleh dari Rumah Sakit Immanuel Bandung. Bagian gen yang diamplifikasi adalah bagian gen *parC*, yang dari penelitian di negara Inggris dan Jepang telah diketahui merupakan bagian yang termutasi (Hirose, *et al.*, 2002, Turner, *et al.*, 2006). Pada penelitian ini, amplifikasi bagian gen *parC* dilakukan menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan pada penelitian selanjutnya, untuk memperoleh informasi lebih lanjut tentang mutasi pada gen *parC* dengan resistensi *Salmonella typhi* di Indonesia terhadap fluorokuinolon.

Informasi tersebut diharapkan dapat digunakan untuk pembuatan *kit* yang dapat mendeteksi adanya resistensi terhadap *Salmonella typhi* dalam waktu cepat menggunakan teknik PCR, sehingga dapat dilakukan metode pengobatan yang lebih tepat.

Penelitian ini mengerjakan tahap awal, yaitu mencari kondisi PCR yang paling optimal untuk mengamplifikasi gen *parC*, dengan cara optimalisasi kondisi PCR yang sudah ada sebelumnya.

## **1.2. Identifikasi Masalah**

Bagaiman kondisi PCR untuk mengamplifikasi gen *parC* menggunakan primer *parC1* dan *parC2*?

## **1.3. Maksud dan Tujuan**

Maksud dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara gen *parC* dengan resistensi terhadap fluorokuinolon pada *Salmonella typhi* di Indonesia.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencari kondisi PCR gen *parC* menggunakan primer *parC1* dan *parC2* pada *Salmonella typhi* di Indonesia, khususnya di Rumah Sakit Immanuel Bandung.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Karya tulis ini diharapkan dapat dijadikan penelitian pendahuluan bagi para peneliti selanjutnya dalam melakukan penelitian lebih lanjut mengenai adakah hubungan antara gen *parC* dengan resistensi antibiotik yang ditimbulkannya serta pembuatan *kit* untuk deteksi infeksi kuman *Salmonella typhi*.

#### **1.5 Metode Penelitian**

Penelitian *laboratory experimental* ini merupakan suatu cara untuk mencari kondisi yang paling optimal untuk deteksi gen *parC* menggunakan teknik PCR.

#### **1.6 Waktu dan Lokasi Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Penelitian & Pengembangan Ilmu Kedokteran Dasar (LP2 – IKD) Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha dan Laboratorium Biokimia, Program Studi Kimia, FMIPA ITB pada bulan Maret sampai September 2007.