

BAB I

PENDAHULUAN

1 Latar Belakang

Salmonella typhi merupakan bakteri batang Gram negatif yang menjadi penyebab *enteric fever* atau demam tifoid. *Salmonella typhi* bersifat patogen pada manusia. Demam tifoid masih merupakan masalah serius di seluruh dunia terutama pada wilayah yang sanitasinya buruk. WHO mencatat secara global bahwa insidensi demam tifoid adalah 21 juta kasus setiap tahunnya. Angka kematian insidensi global tersebut mencapai 1-4 % dan 90% kematian tersebut terjadi di Asia. Kasus-kasus pada daerah endemis cenderung untuk mengalami kegagalan pengobatan terhadap beberapa antibiotik yang disebut *Multi-Drugs Resistance* (*World Health Organization*, 2008). Survey tahun 2001 di Indonesia menunjukkan bahwa demam tifoid menempati urutan ke-3 dari 10 penyakit utama penyebab kematian dengan prevalensi 9.4% dengan 170.324 kasus (*World Health Organization*, 2004).

Era pengobatan antibiotik modern dimulai tahun 1948 yang dipelopori dengan penggunaan *Chloramphenicol* untuk pengobatan demam tifoid. *Chloramphenicol* menjadi *gold standard* untuk pengobatan demam tifoid pada zaman tersebut namun seiring dengan munculnya *chloramphenicol-resistant strains*, *ampicillin* dan *trimethoprim* menjadi alternatif pilihan terapi untuk demam tifoid.

Terapi demam tifoid dengan antibiotik disusul dengan penggunaan *co-trimoxazole* dan *amoxicillin* sehingga prevalensi demam tifoid dapat menurun. Penggunaan antibiotik-antibiotik yang tidak sesuai aturan kembali menimbulkan masalah

klasik dalam terapi antibiotik yaitu resistensi. *Multi Antibiotic Resistance Salmonella Typhi* (MAR-ST) atau juga dikenal dengan *Multi Drugs Resistant Salmonella typhi* (MDR-ST) tercatat mulai muncul pada tahun 1989. MDR-ST tidak dapat lagi mati dengan terapi *the three first-line antibiotics* pada masa itu yaitu *chloramphenicol, ampicillin dan trimethoprim* (Renuka.et.al., 2008). Dalam penelitian selanjutnya diketahui bahwa *fluoroquinolone* terbukti efektif terhadap MDR-ST dan mulai digunakan seiring dengan resistennya MDR-ST terhadap obat-obat lain. Demam yang terjadi dapat turun dalam waktu kurang dari 4 hari dengan tingkat keberhasilan mencapai 96 %, sehingga *fluoroquinolone* digunakan sebagai *first line drugs* untuk pengobatan demam tifoid (Slinger, 2008).

Strain Salmonella typhi yang resisten terhadap *fluoroquinolone* dijumpai di daerah-daerah endemis seperti India, wilayah Amerika latin, Cina, Korea dan wilayah Asia Tenggara seperti Vietnam serta Filipina pada dekade terakhir ini. Pada penelitian lebih lanjut ternyata didapatkan bahwa resistensi yang terjadi berhubungan dengan terjadinya mutasi pada QRDRs gen *gyrA Salmonella typhi* yang menurunkan interaksi *fluoroquinolone* dengan *active site* DNA *gyrase* yang berakibat pada timbulnya resistensi. Posisi mutasi pada *gen gyrA* tersebut juga ternyata berbeda pada tiap negara. Berdasarkan pada penelitian tersebut mungkin saja terdapat mutasi yang khas pada sampel *Salmonella typhi* isolat klinik dan khas Indonesia sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hal tersebut.

Pada penelitian ini dilakukan tes resistensi terhadap antibiotika *fluoroquinolone* sebagai langkah awal untuk menentukan sejauh mana tingkat resistensi sampel *Salmonella typhi* yang merupakan isolat klinik dan khas Indonesia. Penelitian dilanjutkan dengan amplifikasi gen *gyrA* dengan metode PCR menggunakan primer *gyrA FWD* dan *gyrA-REV* dengan kondisi optimal yang sudah ditemukan dari penelitian sebelumnya dengan modifikasi pada temperaturnya (Daniel Chandra, 2008). Penelitian dilanjutkan dengan tahapan sekuensing satu arah dengan primer *gyrA-FWD* pada nukleotida hasil PCR dan

diakhiri dengan analisis pola mutasi pada gen *gyrA* serta ekspresinya pada asam amino untuk menentukan pola mutasi khas sampel *Salmonella typhi*.

1.2 Identifikasi Masalah

1. Apakah sampel *Salmonella typhi* yang merupakan isolat klinik dan khas Indonesia merupakan *strain* yang resisten terhadap *fluoroquinolone*.
2. Apakah terjadi mutasi pada QRDRs gen *gyrA* pada sampel *Salmonella typhi* yang diteliti.
3. Apakah terdapat perbedaan pola mutasi pada gen *gyrA* sampel *Salmonella typhi* yang diteliti dengan pola mutasi *Salmonella typhi* galur negara endemis lainnya.

3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui adakah hubungan antara mutasi pada QRDRs gen *gyrA* dengan timbulnya resistensi pada sampel *Salmonella typhi* yang diteliti terhadap *fluoroquinolone*.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari pola mutasi QRDRs gen *gyrA* sampel *Salmonella typhi* yang diteliti melalui proses sekuensing satu arah hasil PCR dengan menggunakan primer *gyrA-FWD*.

1.4 Manfaat Penelitian

Karya tulis ini diharapkan dapat dijadikan penelitian pionir bagi para peneliti selanjutnya agar dapat mengembangkan penelitian di bidang mikrobiologi penyakit endemis khususnya pada kuman *Salmonella typhi* dalam rangka menciptakan sistem *screening* untuk pengobatan pasien demam tifoid sehingga

pemilihan terapi antibiotik kelak dapat lebih efektif dan spesifik sesuai dengan sifat *Salmonella typhi* penyebabnya.

1.5 Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *laboratory experimental* dengan menganalisis sampel *Salmonella typhi* yang berupa isolat klinik dan khas di Indonesia yang didapat dari pasien demam tifoid di Rumah Sakit Immanuel pada tahun 2006. Penelitian yang dilakukan yaitu dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR), *automatic DNA sequencer* serta software dari situs NCBI dan *Expasy Tools* untuk analisis pola mutasi.

1.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kedokteran Dasar (LP2IKD) Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha untuk prosedur tes resistensi sampel, isolasi dan amplifikasi DNA sampel. Sekuensing hasil amplifikasi DNA sampel dilakukan di Macrogen Inc., Korea Selatan. Penelitian dimulai pada bulan Maret 2008 dan berakhir pada November 2008.