

**POLA RESISTENSI ANTIBIOTIK DAN PEMERIKSAAN
MOLEKULER PADA PASIEN DEMAM TIFOID**

SKRIPSI

**Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Gelar
Sarjana Terapan Kesehatan**



Oleh :
Sefti Oktariani
11180733N

**PROGRAM STUDI D4 ANALIS KESEHATAN
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi :

**POLA RESISTENSI ANTIBIOTIK DAN PEMERIKSAAN
MOLEKULER PADA PASIEN DEMAM TIFOID**

Oleh :
Sefti Oktariani
11180733N

Surakarta, Juli 2022
Menyetujui Untuk Ujian Sidang Skripsi

Pembimbing Utama



D. Andang Arif Wibawa S.P, M.Si
NIS. 01199308181036

Pembimbing Pendamping



Reny Pratiwi, S.Si., M.Si., Ph.D
NIS. 01201206162161

MOTTO

Kalimat yang selalu menjadi prinsip dalam hidup saya “ **Tetap Berusaha Suka Tidak Suka Apapun Yang Terjadi Pada Hari Ini Yakinlah Semua Akan Berlalu** “ dimana kalimat ini menjadi kalimat motivasi dalam hidup saya karna pada saat merasa di titik terendah dalam hidup dan merasa gagal menjadikan saya kuat karna saya percaya apapun yang kita jalankan pada hari ini, detik ini semua akan berlalu dan kita harus kuat untuk menjalankannya dan percaya bahwa Allah sudah mengatur semuanya dan Allah tau bahwa saya mampu menjalankannya. Tekad yang kuat dan gigih sehingga terwujudnya salah satu impian saya terutama impian kedua orang tua saya yang mau menjadikan putri bungsu nya menjadi seorang tenaga kesehatan.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Orang tuaku Burhanuddin dan mama Sumarni yang telah membesarkan putri bungsu nya dengan sangat amat baik, dan menjadi cahaya kehidupan saya dimana ketika melihat kedua orang tau saya tersenyum dan bangga kepada anak bungsu nya disanalah saya merasa sangat amat bahagia.
2. Kakak-kakakku yang tercinta Ari Sumanti, Rodi Hanputra, Yuni Suhantri dimana mereka yang selalu mendukung dan memberikan doa kepada adik bungsu nya untuk mendapatkan gelar sarjana.

HALAMAN PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul **“POLA RESISTENSI ANTIBIOTIK DAN PEMERIKSAAN MOLEKULER PADA PASIEN DEMAM TIFOID”**. Menyatakan bahwa penulisan skripsi ini berdasarkan hasil “literature review” pemikiran dan pemaparan asli dari saya sendiri baik untuk naskah laporan maupun kegiatan yang tercantum sebagai bagian dari skripsi ini. Jika terdapat karya orang lain saya akan mencantumkan sumber yang jelas.

Apabila terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur panjatkan kehadirat ALLAH SWT atas hidayah dan inayah-NYA sehingga penulisan dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“POLA RESISTENSI ANTIBIOTIK DAN PEMERIKSAAN MOLEKULER PADA PASIEN DEMAM TIFOID ”**. Skripsi ini disusun guna untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar sarjana Terapan pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak maka pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., Selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. dr. Marsetyawan HNE S., M.Sc., Ph.D., Selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi.
3. Dr. Dian Kresnadipayana, S.Si., M.Si., Selaku Ketua Program Studi D4 Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi.
4. D. Andang Arif Wibawa, S.P.,M.Si., Selaku Pembimbing utama yang telah meluangkan waktu dan memberikan bimbingan, saran, pengarahan dan semangat selama penyusunan skripsi.
5. Reny Pratiwi, Ph.D., Selaku pembimbing pendamping yang telah banyak membantu penulis dalam memberikan bimbingan dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

6. Tim penguji Dr. Ifandari, S.Si., M.Si, Rahmat Budi Nugroho, S.Si.,M. Sc., yang telah memberikan saran dan kritikan dalam perbaikan skripsi ini.
7. Segenap dosen dan staf Laboratorium Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi.
8. Bapak, Ibu di perpustakaan Universitas Setia Budi.
9. Kepada kedua orang tua saya yang menjadi kekuatan utama bagi saya dan selalu memberikan doa dan support dan kasih sayang yang luar biasa kepada penulis sehingga skripsi ini terselesaikan.
10. Kepada sahabat-sahabat saya yang ada di solo Rissa Yoshinta, Riska Rahma, Veronica Nyimas, Vera Annisatul, Berliana Wulandari dimana memberikan semangat yang luar biasa kepada penulis, memberikan kasih sayang yang luar biasa yang membantu kapanpun penulis perlu bantuan.
11. Kepada teman-teman satu kelas saya NB terimakasih karna memberikan warna baru di dunia perkuliahan penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih ada kekurangan dan keterbatasan oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk kesempurnaan dalam skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberi tambahan pengetahuan dalam bidang Biologi Molekuler

khususnya di Program Studi D4 Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
MOTTO	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
HALAMAN PERNYATAAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
1. Bagi Institusi Kesehatan.....	6

	10
2. Bagi Masyarakat	6
BAB II METODE PENELITIAN	7
A. Jenis Penelitian.....	7
B. Tahapan Literatur Review.....	7
1. Menyusun protokol	7
a. Pencarian Data.....	7
b. Skrining Data.....	8
c. Penilaian Kualitas (kelayakan) Data	8
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	10
A. Hasil	10
B. Pembahasan.....	15
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	33
A. Kesimpulan	33
B. Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA	35

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Hasil dan Pembahasan.....	10

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 3.1 <i>Salmonella typhi</i>	16
Gambar 3.2 Siklus amplifikasi DNA.....	21

DAFTAR SINGKATAN

DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
KHM	Kadar Hambat Minimal
KIA	<i>Kliger Iron Agar</i>
LIA	<i>Lysine Iron Agar</i>
MDR	<i>Multi Drug Resistance</i>
NaCl	Natrium Klorida
NCCLS	<i>National Committee For Clinical Laboratory Standar</i>
PCR	Polymerase Chain Reaction
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
Rrn	Ribosomal RNA Operon
SIM	Sulfida Indol Mutility
SSA	Salmonella Shigella Agar
WHO	<i>World Health Organization</i>
CAT	<i>Cholaramphenicol Acetyltransferase</i>
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>

INTISARI

Oktariani. S. 2022. POLA RESISTENSI ANTIBIOTIK DAN PEMERIKSAAN MOLEKULER PADA PASIEN DEMAM TIFOID. Skripsi, Program Studi D4 Analis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi Surakarta.

Demam tifoid merupakan infeksi pada saluran pencernaan yang menimbulkan demam lebih dari satu minggu. Demam ini disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, bakteri ini ditularkan melalui makanan dan minuman yang sudah tercemar oleh feses manusia yang mengandung bakteri *Salmonella typhi*. Penyembuhan demam tifoid dapat menggunakan antibiotik, pemakaian antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan resistensi antibiotik dimana suatu keadaan pertumbuhan bakteri tidak terhambat dengan pemberian antibiotik secara sistemik pada dosis normal yang seharusnya kadar hambat minimalnya. Untuk mengetahui adanya resistensi antibiotik dapat menggunakan metode molekuler dengan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

Penelitian *Literature Review* yang digunakan dalam penelitian ditelusuri melalui *Google Scholar*, *Semantic Scholar*, *Pubmed*, Dengan pencarian jurnal terbitan 10 tahun terakhir.

Berdasarkan 16 jurnal penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan molekuler dengan metode PCR merupakan metode yang memiliki akurasi yang tinggi dari metode yang lain, digunakan sebagai pemeriksaan demam tifoid untuk melihat adanya resistensi antibiotik terhadap *Salmonella typhi* dengan menggunakan pita target gen sebagai penanda adanya resistensi.

Kata Kunci : Demam tifoid, Resistensi Antibiotik, *Salmonella typhi*, *Multidrug Resistance* (MDR), Kloramfenikol, *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

ABSTRACT

Abstract Oktariani, S. 2021. Pattern Of Antibiotic Resistance And Molecular Examination In Typhoid Fever Patients. Scription D4 Health Analyst Program, Faculty of Health Sciences, Setia Budi University Surakarta.

Typhoid fever is an infection of the digestive tract that causes fever for more than one week. This fever is caused by the bacterium *Salmonella typhi*, this bacterium is transmitted through food and drinks that have been contaminated by human feces containing *Salmonella typhi* bacteria. Treatment of typhoid fever can use antibiotics, inappropriate use of antibiotics can cause antibiotic resistance where a state of bacterial growth is not inhibited by systemic administration of antibiotics at normal doses which should have minimal inhibitory levels. To determine the presence of antibiotic resistance, a molecular method with the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique can be used.

The Literature Review research used in the study was searched through Google Scholar, Semantic Scholar, Pubmed, with a search for journals published in the last 10 years.

Based on 16 research journals, it shows that molecular examination using the PCR method is a method that has high accuracy compared to other methods, it is used as an examination of typhoid fever to see the presence of antibiotic resistance against *Salmonella typhi* by using gene target bands as a marker of resistance.

Keywords : typhoid fever, antibiotic resistance, *Salmonella typhi*, Multidrug resistance (MDR), chloramphenicol, *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam Tifoid disebut juga sebagai penyakit multisistemik prospektif yang menjadi masalah kesehatan di seluruh negara terutama pada negara berkembang (Syamhudi, *et al.* 2021). Penyakit merupakan gangguan fungsi sebuah organisme berakibat infeksi serta dapat menyebabkan menurunnya derajat kesehatan pada masyarakat (Gunawan, *et al.* 2022). *World Health Organization* (WHO) bahwa angka kejadian pada tahun 2016 mencapai 17 juta manusia yang terkena penyakit demam tifoid juga melaporkan 600.000 meninggal diakibatkan oleh demam tifoid. WHO memperkirakan kematian 70% terjadi di Asia, Indonesia sendiri terjadi peningkatan angka kejadian demam tifoid dengan kejadian 500 per 100.000 penduduk. Dokter dan ahli kesehatan masyarakat mengatakan bahwa demam tifoid masih merupakan salah satu dari lima penyakit demam paling umum dan penyebab kematian tertinggi (Oktaviana, *et al.* 2021).

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang masuk kedalam tubuh manusia melalui makanan yang telah terkontaminasi kuman dengan perantara lalat. Makanan yang di konsumsi yang telah di hinggapi lalat dapat menularkan bakteri *Salmonella typhi*. Orang yang kurang memperhatikan kebersihan diri seperti mencuci tangan dan makanan yang

sudah tercemar bakteri masuk ke dalam tubuh orang sehat dan orang tersebut menjadi sakit. Sebagian kuman dimusnakan oleh asam lambung dan sebagian masuk ke dalam usus halus, jika imun tubuh kurang baik maka dapat terinfeksi *Salmonella typhi* (Rahmat *et al.*, 2019).

Standar hidup yang rendah di negara berkembang dan sanitasi yang buruk telah berkontribusi pada beban penyakit dan membuat Indonesia menjadi endemik terhadap penyakit demam tifoid. Dimana menjadi masalah kesehatan yang cukup besar bagi masyarakat. Demam tifoid di Indonesia berkisar 350-810 per 100.000 penduduk, pada prevalensi penyakit ini di Indonesia sebesar 1,6% dan menduduki urutan ke-5 penyakit menular yang bisa menular dari semua kalangan umur di Indonesia, yaitu sebesar 6,0% dan menduduki urutan ke-15 yaitu penyebab kematian pada semua umur di Indonesia (Syamhudi, *et al.* 2021).

Antibiotik menjadi obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan bakteri, terdapat beberapa studi mengatakan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain penyakit dimana sebenarnya tidak memerlukan antibiotik terdapat penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik 30-80% pada penggunaannya tidak berdasarkan indikasi (Megawati *et al.*, 2022). Demam tifoid dapat diterapi menggunakan pengobatan terapi farmakologi yaitu dengan menggunakan antibiotik seperti *Cholaramphenicol*, *Ampicilin*, *Trimethoprim*, *Sulfamethoxazole*, *Ciprofloxacin*, *Ofloxacin*, *Cefixime*, *Azithromycin*, *Ceftriaxone Co-trimoxzole*

dan *Amoxilin* karna seringnya digunakan sebagai antibiotik pada penyakit demam tifoid, menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik karena pemakaian antibiotik jangka panjang atau secara terus menerus sehingga bakteri membentuk pertahanan diri jika antibiotik yang telah masuk ke dalam tubuh manusia (Wilsyah *et al.*, 2021).

Penggunaan antibiotik yang tepat dan rasional dapat memberikan dampak efektif dari segi biaya dengan peningkatan efek terapeutik klinis, dan bisa meminimalkan toksisitas obat dan meminimalkan terjadi resistensi. Penggunaan antibiotika yang tidak tepat dapat menjadi masalah seperti ketidaksembuhan penyakit, dapat meningkatkan biaya pengobatan dan resistensi. Sejalan dengan perkembangan waktu antibiotik menyebabkan adanya resistensi terutama pada penggunaan antibiotik yang tidak prosedural dan tidak terkontrol. Resistensi morhibitas dan mortalitas yang muncul (Rahman, 2019). Resistensi ialah kemampuan dari kuman dimana dapat melemahkan dan menghilangkan kekuatan antibiotik (Fitriah *et al.*, 2021).

Diagnosis dapat dengan uji serologis dapat dengan uji widal dan tes tubex merupakan pemeriksaan yang sering digunakan akan tetapi sensitivitas dan spesifitasnya yang rendah maka uji widal kurang efektif, peneliti menganjurkan untuk melakukan pemeriksaan molekuler dengan teknik dimana mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi di bandingkan dengan uji yang lain (Irawati, 2019). Pengembangan diagnosis dengan cara molekuler pada metode PCR menjadi metode diagnosis yang dinyatakan

memberikan kepekaan dan akurasi yang tinggi. metode PCR memiliki spesifitas yang terletak pada kemampuan dalam mengamplifikasi DNA sehingga menghasilkan produk yang melalui sejumlah siklus (Mushlih, *et al.* 2020).

Metode PCR pertama kali digunakan oleh Kary Mullis pada tahun 1987 dimana dapat menggandakan jumlah urutan nukleotida atau urutan basa tertentu secara *in vitro* dengan adanya proses penggandaan urutan basa yang terjadi reaksi polimerisasi secara berulang-ulang pada setiap siklus pada setiap reaksi polimerisasi memerlukan untai DNA yang digunakan sebagai template (Yusnita, *et al.* 2021). Untuk mengetahui keberadaan suatu gen diperlukan teknik molekuler. PCR yang dikembangkan untuk mempercepat diperolehnya hasil identifikasi jenis bakteri tertentu berdasarkan urutan nukleotida yang menjadi target. Faktor yang dapat menentukan keberhasilan. Metode PCR dibedakan menjadi dua PCR konvensional dan *real time* dimana pada PCR konvensional dilakukan dengan visualisasi di agar elektroforesis sedangkan pada PCR *real time* jumlah DNA yang diamplifikasi dan dideteksi yang diukur pada setiap siklus proses PCR (Hewajuli *et al.*, 2014).

Gen *catP* ialah gen yang mengkode sintesis enzim asetil transferase yang dapat mengubah kloramfenikol dengan mengkatalisis pembentukan asetoksi kloramfenikol menjadi inaktif. Dan cara untuk mengetahui keberadaan suatu gen diperlukan suatu teknik molekuler.

PCR yang dikembangkan untuk mempercepat diperolehnya hasil identifikasi jenis bakteri tertentu berdasarkan urutan nukleotida yang menjadi target. Kemampuan teknik PCR dalam mengamplifikasi urutan nukleotida pada gen tertentu sebagai target gen *catP* merupakan gen resisten terhadap kloramfenikol pada *Salmonella typhi* dapat pula dideteksi (Jamilah, 2015).

Pada latar belakang tersebut penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pola resistensi antibiotik dan pemeriksaan molekuler pada pasien demam tifoid.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dapat diambil rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah uji sensitivitas dengan metode *disc diffusion* lebih baik dibandingkan dengan metode PCR.
2. Apakah metode PCR dapat mendeteksi adanya resistensi antibiotik menggunakan target gen pada bakteri *Salmonella typhi*.

C. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini ialah :

1. Untuk mengetahui uji sensitivitas dengan metode *disc diffusion* lebih baik dibandingkan dengan metode PCR.

2. Untuk mengetahui apakah metode PCR dapat mendeteksi adanya resistensi antibiotik menggunakan target gen pada bakteri *Salmonella typhi*.

D. Manfaat Penelitian

Memfaat penelitian ini diharapkan untuk :

1. Bagi Institusi Kesehatan

Pemeriksaan yang cepat dan tepat dalam mengidentifikasi *Salmonella typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol dari pasien demam tifoid dapat digunakan untuk mengobati menggunakan antibiotik secara cepat dan tepat.

2. Bagi Masyarakat

Untuk memberikan informasi adanya resistensi antibiotik pada pengobatan demam tifoid, dan masyarakat dapat berhati-hati dalam pemakaian antibiotik.

3. Bagi Peneliti

Menambah wawasan keilmuan bagi peneliti mengenai adanya resistensi antibiotik kloramfenikol menggunakan pemeriksaan molekuler.