

**DETEKSI DAN IDENTIFIKASI GEN VEB, GES, PER
SERTA BAKTERI PENGHASIL ESBL PADA PUS
ULKUS DIABETIKUM YANG DIRAWAT INAP RSUP.
Dr. M. DJAMIL PADANG**

SKRIPSI



Oleh:

MAISYA NABIHAH YURESA

NIM: 2120112230

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2025**

ABSTRAK

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi kronis dari diabetes melitus yang sering mengalami infeksi akibat kolonisasi bakteri, beberapa di antaranya bersifat resisten terhadap antibiotik. Salah satu mekanisme resistensi tersebut adalah produksi enzim Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL). Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi bakteri penghasil ESBL serta mengetahui keberadaan gen ESBL, yaitu blaVEB, blaGES, dan blaPER pada sampel pus pasien ulkus diabetikum yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel pus diambil dari empat pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Uji skrining sensitivitas antibiotik dilakukan dengan metode disk difusi menggunakan antibiotik β -laktam, yaitu ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, dan amoxicillin, untuk mengamati resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut. Isolat yang menunjukkan indikasi ESBL kemudian dilanjutkan dengan deteksi genetik menggunakan metode Polymerase Chain Reaction (PCR) dengan primer spesifik blaVEB (643 bp), blaGES (846 bp), dan blaPER (925 bp). Untuk identifikasi spesies bakteri, digunakan primer 16S rRNA (1500 bp), dan hasil amplifikasi dianalisis melalui elektroforesis gel agarosa untuk melihat keberadaan pita DNA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tiga dari empat isolat bakteri terindikasi sebagai penghasil ESBL berdasarkan uji resistensi antibiotik. Namun, hasil PCR tidak menunjukkan adanya pita DNA pada posisi gen blaVEB, blaGES, maupun blaPER, sehingga seluruh sampel memberikan hasil negatif terhadap ketiga gen tersebut. Sementara itu, PCR 16S rRNA menunjukkan adanya pita DNA berukuran sekitar ± 1300 bp pada ketiga sampel, dan hasil analisis BLAST mengidentifikasi bakteri tersebut sebagai *Acinetobacter baumannii*. Hasil ini menunjukkan bahwa resistensi antibiotik pada isolat bakteri dari pus ulkus diabetikum tidak selalu disebabkan oleh keberadaan gen blaVEB, blaGES, dan blaPER, sehingga kemungkinan terdapat mekanisme resistensi lain. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pemilihan terapi antibiotik yang lebih tepat bagi pasien ulkus diabetikum.

Kata kunci: Ulkus diabetikum, ESBL, blaVEB, blaGES, blaPER, PCR, 16S rRNA

ABSTRACT

Diabetic ulcer is a chronic complication of diabetes mellitus that often develops infections due to bacterial colonization, some of which are resistant to antibiotics. One of the mechanisms of this resistance is the production of Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) enzymes. This study aimed to detect and identify ESBL-producing bacteria and to determine the presence of ESBL genes, namely *bla*VEB, *bla*GES, and *bla*PER, in pus samples from diabetic ulcer patients hospitalized at Dr. M. Djamil General Hospital Padang. Pus samples were collected from four patients who met the inclusion criteria. Antibiotic susceptibility screening was carried out using the disk diffusion method with β -lactam antibiotics, including ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, and amoxicillin, to observe bacterial resistance. Isolates showing indications of ESBL production were further tested genetically using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method with specific primers for *bla*VEB (643 bp), *bla*GES (846 bp), and *bla*PER (925 bp). Bacterial species identification was performed using 16S rRNA primers (1500 bp), and amplification results were analyzed by agarose gel electrophoresis to observe the presence of DNA bands. The results showed that three out of four bacterial isolates were indicated as ESBL producers based on antibiotic resistance testing. However, PCR results showed no DNA bands at the positions corresponding to *bla*VEB, *bla*GES, or *bla*PER, indicating negative results for all three genes. Meanwhile, 16S rRNA PCR produced DNA bands of approximately ± 1300 bp in three samples, and BLAST analysis identified the bacterial species as *Acinetobacter baumannii*. These findings suggest that antibiotic resistance in bacterial isolates from diabetic ulcer pus samples is not always caused by the presence of *bla*VEB, *bla*GES, or *bla*PER genes, indicating the possibility of other resistance mechanisms. This study is expected to provide a basis for selecting more appropriate antibiotic therapies for diabetic ulcer patients.

Keywords: Diabetic ulcer, ESBL, *bla*VEB, *bla*GES, *bla*PER, PCR, 16S rRNA

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus diabetikum adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM (diabetes melitus) karena kerusakan saraf dan pembuluh darah akibat kadar gula darah yang tidak terkontrol. Ulkus diabetikum tersebut dapat terbentuk karena kurangnya kontrol glikemik, neuropati, penyakit pembuluh darah tepi, atau perawatan luka pada kaki yang tidak maksimal. Ulkus tersebut biasanya muncul di area kaki yang sering atau berulang mengalami trauma dan tekanan. (Muhammad Hafizh Izuddin Alzamani *et al.*, 2022).

Sumatera Barat memiliki prevalensi total DM sebanyak 1,6% pada tahun 2018, Dimana Sumatera Barat berada di urutan ke 21 dari 34 provinsi di Indonesia.

Menurut data Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat jumlah kasus Diabetes Mellitus tahun 2018 berjumlah 44.280 kasus, dengan jumlah kasus tertinggi berada di wilayah Kota Padang berjumlah 12.231 kasus. (Ismiati *et al.*, 2023). Berdasarkan hasil survei pendahuluan yang dilakukan terhadap pasien ulkus diabetikum dirawat inap RSUP Dr. M. Djamil Padang, diperoleh jumlah kasus penyakit ulkus diabetikum yang membutuhkan pengobatan sebanyak 128 pasien pada tahun 2024.

Kebanyakan ulkus diabetik disebabkan oleh bakteri, pengobatan ulkus dengan infeksi bakteri kultur positif dianjurkan dengan pemberian antibiotik. Antibiotik memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri, Golongan antibiotik yang umum digunakan meliputi penisilin, sefalosporin (seperti seftazidim dan seftriakson), serta monobaktam (seperti aztreonam) (Pratama *et al.*, 2019)

Ada beberapa bakteri yang sudah resisten terhadap antibiotik, salah satunya bakteri penghasil *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL). *Extended Spectrum β Lactamase* (ESBL) adalah kelompok enzim yang memecah antibiotika golongan penisilin dan sefalosporin sehingga bakteri resisten terhadap jenis antibiotika ini. Bakteri yang dapat menghasilkan enzim *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) umumnya bakteri gram negatif, seperti *Klebsiella pneumonia*, *Eschericia coli*, *Acinetobacter*, dan *Pseudomonas* dan bakteri gram positif, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus*. ESBL membentuk resistensi terhadap antibiotika dengan cara merusak struktur antibiotika. Beta-lactamase akan membuka cincin beta laktam yang merupakan komponen aktif dari antibiotik, mengubah struktur antibiotik, dan mencegah ikatan dengan penisilin dinding protein. Proses tersebut akan mengakibatkan antibiotik tidak dapat menghambat sintesis dinding sel bakteri (Mardia,2015).

Untuk mendeteksi bakteri ESBL dapat dilakukan dengan mengidentifikasi Gen ^{bla}VEB (*Vietnamese Extended-Spectrum Beta-Lactamase*), ^{bla}GES (*Guiana Extended Spectrum*), dan ^{bla}PER (*Pseudomonas Extended Resistance*). Gen *Vietnamese* atau yang sering disebut sebagai VEB beta-lactamase adalah gen yang mengkode enzim beta-laktamase tipe VEB yang dapat menghidrolisis semua antibiotik golongan beta-laktam, termasuk sefalosporin generasi ketiga diantara lain (misalnya, *Ceftazidine*, *Cefotaxime*, dan *Ceftriaxone*) yang menyebabkan resistansi bakteri *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *E. coli* terhadap antibiotik tersebut (Al-Ouqaili *et al.*, 2020). GES tipe salah satu gen yang mengkode enzim beta-lactamase dari keluarga ges, enzim ini berperan dalam resisten antibiotik terutama terhadap antibiotik β -laktam seperti penisillin,

sefalosporin dan monobaktam. Gen ini umumnya terdapat bakteri *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae*. Pada gen PER ini penting untuk dideteksi gen karena gen ini mengkode enzim β -laktamase yang dapat menghidrolisis antibiotik β -laktam seperti penisilin, sefalosporin, dan aztreonam tetapi tidak dapat menghidrolisis karbapenem. Kehadiran gen blaPER pada bakteri, seperti *Escherichia coli*, menyebabkan resistensi terhadap antibiotik golongan beta-laktam tersebut, sehingga menyulitkan pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini (Jendrzejewska, 2018b).

Pada saat ini metode identifikasi molekuler yang lebih cepat serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi sedang dikembangkan, salah satunya melalui uji analisis sekuens pada gen 16s rRNA. Perkembangan teknologi memungkinkan identifikasi spesies bakteri di laboratorium, baik melalui isolasi DNA maupun dari sampel bakteri yang diperoleh dari lingkungan. Sejak ditemukannya teknik Polymerase Chain Reaction (PCR) dan metode sekuensing DNA, analisis urutan gen menunjukkan bahwa gen 16s rDNA bersifat sangat kekal dalam suatu spesies dan di antara spesies yang berasal dari genus yang sama. Oleh karena itu, gen ini digunakan sebagai pendekatan baru dalam identifikasi bakteri hingga tingkat spesies, penggunaan gen 16s rRNA untuk penentuan spesies bakteri kini telah banyak diterapkan (Noer, 2021).

Berdasarkan penelitian sebelumnya sudah dilakukan penelitian yang berkaitan dengan penyakit ulkus diabetikum dengan menggunakan gen ESBL yaitu CTX-M, TEM, SHV. Namun belum ada penelitian yang berkaitan dengan penyakit ulkus diabetikum menggunakan gen blaVEB, blaGES, dan blaPER. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan Deteksi dan identifikasi gen blaVEB, blaGES,

^{bla}PER pada pus bakteri penghasil (ESBL) penyakit ulkus diabetikum yang dirawat inap di RSUP dr. M.Djamil Padang. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai distribusi gen ESBL khususnya gen ^{bla}VEB, ^{bla}GES, dan ^{bla}PER serta menjadi dasar untuk pemilihan terapi yang lebih tepat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP Dr. M. Djamil Padang terdapat gen dan bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL)?
2. Apakah gen VEB, GES, PER bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) terdapat pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Apa spesies bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP Dr.M. Djamil Padang terdapat gen dan bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL).
2. Untuk mengetahui apakah terdapat gen VEB, GES, PER bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) pada pus ulkus pada pasien diabetikum di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Untuk mengetahui spesies bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Mengetahui gen dan bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP dr. M.Djamil Padang.
2. Mendapatkan informasi mengenai spesies bakteri penghasil *Extended Spectrum β -Lactamase* (ESBL) pada pus pasien ulkus diabetikum di RSUP dr. M.Djamil Padang.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memajukan ilmu pengetahuan dan menjadi bahan referensi bagi peneliti selanjutnya.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Uji skrining ESBL menunjukkan bahwa 3 dari 4 isolat bakteri memiliki indikasi sebagai penghasil enzim ESBL, yang ditunjukkan oleh resistensi terhadap antibiotik β -laktam (*ceftazidime*, *cefotaxime*, *ceftriaxone*, dan *amoxicillin*).
2. Hasil elektroforesis menunjukkan bahwa gen blaVEB, blaGES, dan blaPER tidak terdeteksi pada seluruh sampel yang diperiksa yang mengindikasikan bahwa ketiganya memberikan hasil negatif. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya mutasi genetik pada bakteri atau karena bakteri memang tidak membawa gen tersebut.
3. Hasil analisis 16S rRNA menunjukkan adanya pita DNA berukuran ± 1300 bp pada tiga sampel dan hasil spesies bakteri yang didapatkan yaitu *Acinetobacter baumannii* (100%)

5.2 Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang deteksi dan identifikasi gen penyandi ESBL pada pus pasien ulkus diabetikum dengan menggunakan primer gen yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelrahman, D. N., Taha, A. A., Dafaallah, M. M., Mohammed, A. A., El Hussein, A. R. M., Hashim, A. I., Hamedelnail, Y. F., & Altayb, H. N. (2020). *Extended spectrum β -lactamases and class C β -lactamases gene frequency in Pseudomonas aeruginosa isolated from various clinical specimens in Khartoum State, Sudan: a cross sectional study. F1000Research*, 9, 774.
- Alimurdianis, Brisma, S., Faiza Zubir, A., Zulkarnaini, A., & Anissa, M. (2024). *Gambaran Penderita Ulkus Diabetikum yang Menjalani Tindakan Operasi. Scientific Journal*, 3(4), 232–240.
- Al-Ouqaili, M. T. S., Khalaf, E. A., & Al-Kubaisy, S. H. (2020). *DNA Sequence Analysis of Bla_{VEB} Gene Encoding Multi-drug Resistant and Extended-spectrum β -lactamases Producer Isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. The Open Microbiology Journal*, 14(1), 40–47.
- Artati, D. (2016). *Sensitivitas Gel Red Sebagai Pewarna DNA pada Gel Elektroforesis. Buletin Teknik Litkayasa Akuakultur*, 11(1), 11–14.
- Dan, I., & Gen, I. (2023).
- Erdiansyah, M., Anjali, C., & Istiqomah, Z. (2019). *Pemerintahan Implementation of Zotero Application Training in the Library of Muhammadiyah University Yogyakarta for Students of the Master of. Publication Library and Information Science*, 3(2), 97–103.
- Fikri, F., Rahmaningtyas, I. H., Prastiya, R. A., & Purnama, M. T. E. (2019). *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Pseudomonas aeruginosa Secara In Vitro (Antibacterial Activity Of Soursop (Annona Muricata) Leaf Extract On Growth Of Bacteria Pseudomonas Aeruginosa In Vitro). Jurnal Veteriner*, 20(3), 384.
- Gaol, Y. E. L., Erly, & Sy, E. (2017). *Artikel Penelitian Pola Resistensi Bakteri Aerob pada ada Ulkus Diabetik Terhadap Beberapa Antibiotika di*

Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr . Jurnal Fk Unnad, 6(1), 164–170.

Hayati, L. N., Tyasningsih, W., Praja, R. N., Chusniati, S., Yunita, M. N., & Wibawati, P. A. (2019). *Isolation and Identification of Staphylococcus aureus in Dairy Milk of The Etawah Crossbred Goat with Subclinica Mastitis in Kalipuro Village, Banyuwangi. Jurnal Medik Veteriner*, 2(2), 76– 82.

Indrayani. (2017). Hubungan ulkus diabetikum dengan Kejadian Koping Diri. *Journal Universitas Muhammadiyah Semarang*, 1–18.

Ismiati, I., Harahap, W. A., & Oktarina, E. (2023). Therapy terhadap Penyembuhan pada Ulkus Diabetikum: Literature Riview. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 23(2), 2193.

Jendrzejewska, N. (2018). *Resistensi antibiotik bakteri dan insiden gen pengkode karbapenamase blaPER dan blaGES pada isolat dari instalasi pengolahan air limbah*. 93, 43–52.

Labunda, A. I., Fatayati, I., & Slamet, S. (2024). Identifikasi Bakteri *Klebsiella pneumoniae* pada SWAB Luka Diabetes Mellitus di Klinik Perawatan Luka Kota Pontianak. *MAHESA : Malahayati Health Student Journal*, 4(2), 598– 604.

Mauliddiyah, N. L. (2021). Penatalaksanaan Ulkus Kaki Diabetik Dengan Terapi Oksigen Hiperbarik Pada Pasien Diabetes Mellitus: Literature Review. 9(2), 6.

Meriyani, H., Sanjaya, D. A., Sutariani, N. W., Juanita, R. A., & Siada, N. B. (2021). Antibiotic Use and Resistance at Intensive Care Unit of a Regional Public Hospital in Bali: A 3-Year Ecological Study. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 10(3), 180–189. \

- Mita Zuliana, N., Suliati, S., & Endarini, L. H. (2023). Identifikasi Bakteri pada Luka Ulkus Pasien Diabetes Mellitus. *JPP (Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang)*, 18(2), 205–211.
- Muhammad Hafizh Izuddin Alzamani, L., Rianta Yolanda Marbun, M., Eka Purwanti, M., Salsabilla, R., & Rahmah, S. (2022). Ulkus Kronis: Mengenali Ulkus Dekubitus dan Ulkus Diabetikum. *Jurnal Syntax Fusion*, 2(02), 272– 286.
- Noer, S. (2021). Identifikasi Bakteri secara Molekular Menggunakan 16S rRNA. *EduBiologia: Biological Science and Education Journal*, 1(1), 1.
- Novelni, R. (2019). Identifikasi dan Uji Resistensi Bakteri pada Pasien Ulkus Diabetikum di Bangsal Interne RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 8(2), 67–74.
- Pratama, A. S., Djide, M. N., & Massi, M. N. (2019). Identifikasi Genotip Ctx-M Pada *Escherichia Coli* Penghasil *Extended Spectrum Beta Lactamase* (Esb1) Yang Resisten Pada *Cephalosporin* Generasi Iii Di Rsup Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 23(1), 5–9.
- Putri, C. I., Wardhana, M. F., Andrifanie, F., & Iqbal, M. (2023). Literature Review : Kejadian Resistensi Pada Penggunaan Antibiotik Literature Review : *Incidence of Antibiotics Resistance*. 13, 219–225.
- Rahmawati, I. (2022). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya Ulkus Kaki Diabetik Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat Cendekia Utama*, 11(2), 117.
- Rizki, S. A., Latief, M., & Rahman, H. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat Dan Etanol Daun Durian (*Durio zibethinus* Linn.) Terhadap *Bakteri Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus*

epidermidis. *Jurnal Mahasiswa Farmasi*, 442–457.

Safira, S. J., Decroli, E., & Alioes, Y. (2023). Pola Bakteri dan Sensitivitas Antibiotik pada Pasien Ulkus Kaki Diabetik di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 4(3), 181–189.

Salsabila, N., Fadilah, F., Pramana, R. C., Mutiatul K.A., S., Romzalis, A. A., Ramadhani, D. N., Rachmawati, Y., & Arianti, O. F. (2021). Penentuan Sekuens Terbaik untuk Gen COI pada *Crocodylus rhombifer* Menggunakan *SoftWare Perlprimer* dan *Primer Blast* Sebagai Bentuk Praktikum Saat Pandemi Covid-19. *Indonesian Journal of Science Learning (IJS�)*, 2(1), 15– 21.

Sedighi, M., Halajzadeh, M., Ramazanzadeh, R., Amirmozafari, N., Heidary, M., & Pirouzi, S. (2017). *Molecular detection of β -lactamase and integron genes in clinical strains of Klebsiella pneumoniae by multiplex polymerase chain reaction. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(3), 321– 328.

Setyawati, R., & Zubaidah, S. (2021). Optimasi Konsentrasi Primer dan Suhu Annealing dalam Mendeteksi Gen Leptin pada Sapi Peranakan Ongole (PO) Menggunakan Polymerase Chain Reaction (PCR). *Indonesian Journal of Laboratory*, 4(1), 36.

Sriyono, D. M., & SE, H. M. K. (2020). Buku Ajar Mata Kuliah. In Umsida Press Sidoarjo Universitas (Vol. 1, Nomor 1).

Syah Putra, A. R., Effendi, M. H., Koesdarto, S., Suwarno, S., Tyasningsih, W., & Soelih Estoepangestie, A. T. (2020). Identifikasi Bakteri *Escherichia Coli* Penghasil *Extended Spectrum B-Lactamase* Dari Swab Rectal Sapi Perah Menggunakan Metode Vitek-2 Di Kud Tani Wilis Sendang Kabupaten Tulungagung. *Journal of Basic Medical Veterinary*, 8(2), 108.

- Syed, S. S. (2015). *Resistensi antibiotik dan spektrum yang diperluas beta-laktamase : Jenis , epidemiologi dan perlakuan*. 90–101.
- Utomo, S. B., Fujiyanti, M., Lestari, W. P., & Mulyani, S. (2018). Antibacterial Activity Test of the C-4-methoxyphenylcalix resorcinarene Compound Modified by Hexadecyltrimethylammonium-Bromide against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteria. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 3(3), 201.
- Yovi, I., Yepri, R., Christianto, E., & Syarputri, E. (2020). Pola Bakteri dan Antibiotogram Penyebab Ulkus Diabetikum Di Rs X Riau Periode. *Biomedika*, 12(1), 27–35.
- Yuenleni, Y. (2019). Langkah-Langkah Optimasi Pcr. *Indonesian Journal of Laboratory*, 1(3), 51.

