

TESIS

**PERBEDAAN PROFIL GEN *bla* PADA
CARBAPENEM-RESISTANT NON-LACTOSE FERMENTING
GRAM NEGATIVE BACILLI DARI ISOLAT KLINIS DAN
LINGKUNGAN DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



PRISTIAWAN NAVY ENDRAPUTRA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**PERBEDAAN PROFIL GEN *bla* PADA
CARBAPENEM-RESISTANT NON-LACTOSE FERMENTING
GRAM NEGATIVE BACILLI DARI ISOLAT KLINIS DAN
LINGKUNGAN DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

PRISTIAWAN NAVY ENDRAPUTRA

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**PERBEDAAN PROFIL GEN bla PADA
CARBAPENEM-RESISTANT NON-LACTOSE FERMENTING
GRAM NEGATIVE BACILLI DARI ISOLAT KLINIS DAN
LINGKUNGAN DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

Untuk Memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik pada
Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik Universitas Airlangga

Oleh:

PRISTIAWAN NAVY ENDRAPUTRA
NIM 011818226303

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dari semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar. Bagian atau keseluruhan isi tesis ini tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik pada bidang studi dan/atau universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan atau ditulis oleh individu selain penyusun kecuali bila dituliskan dengan format kutipan dalam isi tesis.

Apabila ditemukan bukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 15 Desember 2020



Pristiawan Navy Endraputra, dr.
NIM 011818226303

LEMBAR PERSETUJUAN

PENELITIAN TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 17 DESEMBER 2020

Oleh :

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)
NIP. 19510707 197903 1 003

Pembimbing Kedua



Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)
NIP. 19510221 197802 1 001

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Magister
Ilmu Kedokteran Klinik



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)
NIP. 19650227 201601 6 101

HALAMAN PENGESAHAN

Penelitian Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Pristiawan Navy Endraputra, dr.

NIM : 011818226303

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Mikrobiologi Klinik

Judul : Perbedaan Profil Gen *bla* Pada *Carbapenem-resistant Non-lactose Fermenting Gram Negative Bacilli* dari Isolat Klinis dan Lingkungan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Penelitian Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada Tanggal : 28 Desember 2020

1. Ketua Penguji : Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK(K)
2. Pembimbing I : Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)
3. Pembimbing II : Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)
4. Penguji : Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K)
5. Penguji : Atika, S.Si., M.Si.

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbil 'alamin, penulis memanjatkan puji syukur kehadiran Allah subhanahuwata'ala atas rahmat yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Perbedaan Profil Gen *bla* pada *Carbapenem-resistant Non-lactose Fermenting Gram Negative Bacilli* dari Isolat Klinis dan Lingkungan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya”. Tesis ini dibuat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K) selaku pembimbing pertama dan dosen wali yang tidak pernah berhenti dalam memberikan ide, dukungan, ilmu, bimbingan, nasihat, dan waktu.
2. Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K) selaku Koordinator Program Studi (KPS) PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Penanggung Jawab Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, dan pembimbing kedua yang telah memberi masukan, ilmu, bimbingan, dan nasihat selama menempuh pendidikan Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK(K) selaku Kepala Departemen PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sekaligus sebagai ketua penguji.
4. Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes., Sp.MK(K) selaku Sekretaris Program Studi (SPS) PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan penguji yang dengan sabar memberi ilmu, bimbingan, dukungan, dan nasihat selama menempuh pendidikan Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

5. Budiono, dr., M.Kes. selaku pembimbing statistik dan penguji yang telah memberikan masukan analisis statistik dalam mengerjakan penelitian ini.
6. Ibu Atika, S.Si., M.Si. selaku penguji statistik yang telah memberikan saran dan masukan untuk kesempurnaan dalam penelitian ini.

Penulis juga tidak lupa menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak., CMA. atas kesempatan yang sudah diberikan kepada penulis untuk belajar dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) untuk kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis sehingga dapat belajar dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Direktur RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) dan segenap jajarannya yang menyediakan sarana, prasarana, serta izin selama belajar dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Para dosen dan staf pengajar PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang sudah diberikan kepada penulis selama belajar dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Sugeng Harijono, A.Md. dan Mas Rizal yang sudah bersedia meluangkan waktunya untuk membantu penulis dalam melakukan penelitian.
6. Dr. Dadik Raharjo, drh., M.Kes. atas izin yang diberikan kepada penulis untuk melakukan penelitian di Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga dan Wahyu Setyarini, S.Si. yang telah membantu serta memberikan ilmu kepada penulis dalam mengerjakan *PCR*.

7. Segenap analis Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Surabaya yang telah membantu penulis selama di Unit Mikrobiologi Klini RSUD Dr. Sotomo, Surabaya.
8. Bapak Suhariono dan Ibu Wiwik Nurwiyati yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian di Instalasi Sanitasi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya,
9. Serta Mas Fandi, petugas IPAL RSUD Dr. Soetomo, Surabaya yang telah memberikan waktu dan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penulis juga tidak lupa menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Endang Radjudin dan Tutik Pristiyanti, S.Pd., kedua orang tua tercinta yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang serta doa yang mereka panjatkan untuk penulis.
2. Kakak dan kakak ipar penulis, Prisdytia Endrayanti, M.Pd., S.Pd.SD dan Edi Pranowo, S.Sos. serta keponakan saya Prissachi Praditia Putri atas dukungan yang sudah diberikan kepada penulis.
3. Leli Saptawati, dr., Sp.MK(K) selaku Kepala SMF Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Moewardi, Surakarta yang sudah memberikan dukungan dan kesempatan kepada penulis untuk belajar mikrobiologi klinik di Universitas Airlangga.
4. Teman seangkatan, Diani Indrasari, dr., Resti Paweninggalih, dr., Rizky Hurriah, dr., Andritta Febriana, dr., Dicky Bagus, dr., Daniel Edbert, dr., Metta Octora, dr., dan Lyndia Effendi, dr. yang selalu memberikan dukungan serta keceriaan selama menempuh PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Senior penulis, Ni Luh Indrayani, dr., Rahmi Dianty, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Cherry Siregar, dr., M.Kes., M.Ked.Klin., Sp.MK, Siti Rochmanah Oktaviani Sulikah, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK atas saran dan dukungan baik selama menempuh pendidikan PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga serta pada waktu menyelesaikan tesis ini.

6. Seluruh teman-teman sejawat PPDS Mikrobiologi Klinik yang namanya tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuan yang diberikan selama selama belajar dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu atas bantuan selama penulis melakukan dan menyelesaikan penelitian. Penulis memiliki harapan yang tinggi agar hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan pengembangan ilmu pengetahuan. Penulis juga mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun. Dan tidak lupa penulis menyampaikan permintaan maaf yang sebesar-besarnya apabila terdapat kesalahan dalam penulisan tesis ini.

Surabaya, 15 Desember 2020

Penulis

RINGKASAN

Perbedaan Profil Gen *bla* Pada *Carbapenem-resistant Non-lactose Fermenting Gram Negative Bacilli* dari Isolat Klinis dan Lingkungan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Pristiawan Navy Endraputra

Carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli seperti *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) dan *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) merupakan penyebab tersering terjadinya infeksi nosokomial pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Residu antibiotik seperti *carbapenem* dapat menimbulkan *selective pressure* dan menginduksi munculnya resistensi pada lingkungan di rumah sakit seperti air limbah. Air limbah menjadi *reservoir* bakteri resisten dan gen resistensi antibiotik yang dapat menyebar ke komunitas.

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel klinik CRAB dan CRPA diperoleh dari spesimen urine, darah, pus, sputum, dan isolat tersimpan yang sudah teridentifikasi secara fenotipik menggunakan *BD Phoenix™ automated identification and susceptibility testing system*. Sampel lingkungan merupakan isolat *carbapenem-resistant Acinetobacter species* dan *carbapenem-resistant Pseudomonas species* dari air limbah, permukaan benda di ICU, dan swab rektal pasien ICU yang tumbuh pada media selektif *MacConkey* dengan *meropenem* dan dilakukan identifikasi gen *gyrB* untuk membedakan *Acinetobacter baumannii* dengan *Acinetobacter spp.* serta gen *oprI* & *oprL* untuk membedakan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Pseudomonas spp.* Seluruh isolat yang didapatkan dilanjutkan untuk deteksi gen *bla* menggunakan *multiplex PCR* dengan *primer* spesifik.

Terdapat 121 isolat yang terdiri dari 76 isolat klinik dan 45 isolat lingkungan. Dari isolat klinik, didapatkan 41 CRAB dengan prevalensi gen *bla_{OXA-23-like}* 21 (51%), *bla_{OXA-24-like}* 17 (41%), *bla_{NDM-1}* 1 (2%) serta 35 CRPA dengan distribusi gen *bla_{OXA-24-like}* 13 (37%) dan *bla_{IMP-1}* 6 (17%). Pada isolat lingkungan didapatkan 13 CRPA dengan distribusi gen *bla_{OXA-23-like}* 6 (46%), *bla_{OXA-24-like}* 7 (54%), *bla_{OXA-48-like}* 1 (8%), *bla_{NDM-1}* 2 (15%), *bla_{IMP-1}* 2 (15%) dan 32 *carbapenem-resistant Pseudomonas species* dengan distribusi gen *bla_{OXA-23-like}* 2 (6%), *bla_{OXA-48-like}* 1 (3%), *bla_{NDM-1}* 12 (38%), *bla_{VIM}* 12 (38%), dan *bla_{IMP-1}* 2 (6%).

Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara gen *bla* pada *carbapenem-resistant* bakteri *non-lactose fermenter* dari isolat klinik dan lingkungan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Perbedaan yang signifikan secara statistik ditemukan pada gen *bla_{OXA-24-like}*, *bla_{NDM-1}*, dan *bla_{VIM}* secara independen.

SUMMARY

Comparative Analysis of *bla* Genes among Non-lactose Fermenting Gram Negative Bacilli between Clinical and Environmental Isolates at RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Pristiawan Navy Endraputra

Carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli such as Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) have been commonly known to be responsible for nosocomial infections. Antibiotic residues like *carbapenem* may induce selective pressure and generate antibiotic resistance in hospital environment including hospital wastewater. Thus, hospital wastewater possesses niche for antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes which are able to spread into community water body.

This observational analytic study was performed by cross sectional method. Clinical samples of CRAB and CRPA were collected from urine, blood, pus, sputum, and isolates from previous study which had been identified by BD Phoenix™ automated identification and susceptibility testing system. Whereas environmental samples were obtained from hospital wastewater, inanimate objects in ICU, and rectal swab which exhibited growth on MacConkey supplemented with meropenem, followed by PCR identification targeting *gyrB* to separate *Acinetobacter baumannii* from *Acinetobacter spp.* and *oprI* & *oprL* to determine *Pseudomonas aeruginosa* among *Pseudomonas spp.* All samples were carried out for *bla* genes using multiplex PCR with specific primers.

Total 121 isolates were collected consisting 76 clinical and 45 environmental isolates. Among 76 clinical isolates, 41 were CRAB harboring 21 (51%) *bla_{OXA-23-like}*, 17 (41%) *bla_{OXA-24-like}*, 1 (2%) *bla_{NDM-1}* and 35 CRPA harboring 13 (37%) *bla_{OXA-24-like}* and 6 (17%) *bla_{IMP-1}*. Environmental isolates made up 13 CRPA with 6 (46%) *bla_{OXA-23-like}*, 7 (54%) *bla_{OXA-24-like}*, 1 (8%) *bla_{OXA-48-like}*, 2 (15%) *bla_{NDM-1}*, 2 (15%) *bla_{IMP-1}* and 32 carbapenem-resistant *Pseudomonas species* with 2 (6%) *bla_{OXA-23-like}*, 1 (3%) *bla_{OXA-48-like}*, 12 (38%) *bla_{NDM-1}*, 12 (38%) *bla_{VIM}*, and 2 (6%) *bla_{IMP-1}*.

There was no difference of *bla* genes distribution among carbapenem-resistant non-lactose fermenting Gram negative bacilli from clinical and environmental isolates at RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. In contrast, significance was observed in *bla_{OXA-24-like}*, *bla_{NDM-1}*, and *bla_{VIM}* independently.