

**IDENTIFIKASI GEN *bla*<sub>NDM</sub> PADA *CARBAPENEM-RESISTANT*  
*Enterobacteriaceae* YANG DIISOLASI DARI PASIEN INFEKSI  
YANG DIRAWAT DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**Deasy Nataliani**  
04011181419211

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2017**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**IDENTIFIKASI GEN *bla*<sub>NDM</sub> PADA *CARBAPENEM-RESISTANT Enterobacteriaceae* YANG DIISOLASI DARI PASIEN INFEKSI YANG DIRAWAT DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:  
**Deasy Nataliani**  
**04011181419211**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 29 Desember 2017

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I**  
**Prof. Dr. dr. Yuwono, M.Biomed.**  
**NIP. 1971101011998021001**



.....

**Pembimbing II**  
**dr. Ella Amalia, M.Kes.**  
**NIP. 198410142010122007**



.....

**Penguji I**  
**Dr. dr. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed.**  
**NIP. 196609291996011001**



.....

**Penguji II**  
**Fatmawati, S.Si, M.Si.**  
**NIP. 197009091995122002**



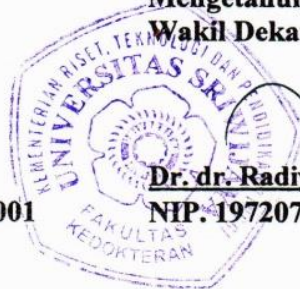
.....

**Ketua Program Studi**  
**Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes.**  
**NIP. 197802272010122001**

**Mengetahui,**  
**Wakil Dekan 1**



**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.**  
**NIP. 197207172008012007**

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 29 Desember 2017  
Yang membuat pernyataan,



( Deasy Nataliani )

## ABSTRAK

### IDENTIFIKASI GEN $bla_{NDM}$ PADA *CARBAPENEM-RESISTANT* *Enterobacteriaceae* YANG DIISOLASI DARI PASIEN INFEKSI YANG DIRAWAT DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Deasy Nataliani, Desember 2017, 69 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar belakang:** Gen  $bla_{NDM}$  memainkan peran penting dalam meningkatkan kejadian resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap antibiotik golongan karbapenem melalui produksi enzim karbapenemase NDM di berbagai rumah sakit di seluruh dunia. Penyebaran gen  $bla_{NDM}$  dari satu organisme ke organisme bakteri lain dapat terjadi begitu cepat karena gen ini terletak pada plasmid. Saat ini, infeksi *Enterobacteriaceae* yang membawa gen  $bla_{NDM}$  telah menyebar ke berbagai negara di Asia, termasuk Indonesia. Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi gen  $bla_{NDM}$  pada CRE di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif di laboratorium dengan menggunakan 730 sampel *Enterobacteriaceae* dari pasien infeksi yang terkumpul di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang selama periode September hingga November 2017. Deteksi karbapenemase dilakukan melalui uji dilusi menggunakan *Vitek 2 Compact bioMerieux*, sedangkan deteksi gen  $bla_{NDM}$  dilakukan dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR) yang menghasilkan satu pita DNA sepanjang 621 bp. Produk PCR divisualisasi melalui elektroforesis gel agarosa 2%.

**Hasil:** Dari 730 isolat *Enterobacteriaceae*, isolat CRE teridentifikasi sebanyak 35(4,8%). Dari 35 isolat CRE, PCR mengonfirmasi sebanyak 12(34,3%) isolat membawa gen  $bla_{NDM}$  dengan distribusi isolat 11(91,7%) pada *Klebsiella pneumoniae* dan 1(8,3%) pada *Enterobacter cloacae*. Berdasarkan asal sampel, isolat dengan gen  $bla_{NDM}$  positif terbanyak ditemukan pada sampel sputum (n=5; 41,8%). Semua isolat yang memiliki gen  $bla_{NDM}$  bersifat resisten terhadap antibiotik meropenem.

**Kesimpulan:** Pada penelitian ini, gen  $bla_{NDM}$  teridentifikasi pada 12(34,3%) isolat CRE dengan distribusi pada *Klebsiella pneumoniae* (91,7%) dan *Enterobacter cloacae* (8,3%).

**Kata Kunci:** *Enterobacteriaceae*, Karbapenemase, Gen  $bla_{NDM}$ , PCR

## ABSTRACT

### IDENTIFICATION OF *bla*<sub>NDM</sub> GENE IN CARBAPENEM-RESISTANT *Enterobacteriaceae* ISOLATED FROM PATIENTS WITH INFECTION HOSPITALIZED IN RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Deasy Nataliani, December 2017, 69 pages)  
Medical Faculty of Sriwijaya University

**Background:** The *bla*<sub>NDM</sub> gene plays the important role in increasing the resistance cases of *Enterobacteriaceae* to carbapenem by producing NDM carbapenemase enzyme in many hospitals in the whole world. The spread of *bla*<sub>NDM</sub> gene from one bacteria organism to another can be happened so fast because this gene is located in plasmid. Nowadays, the infections of *Enterobacteriaceae* that carried *bla*<sub>NDM</sub> gene have been spreaded to many countries in Asia, included Indonesia. Thus, this study was undertaken to identify the *bla*<sub>NDM</sub> gene in Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Methods:** This study was a descriptive observational study in laboratory using 730 *Enterobacteriaceae* samples from infection patients collected in Microbiology Laboratory RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from September to November 2017. The detection of carbapenemase was conducted by dilution test using Vitek 2 Compact bioMerieux, whereas the detection of *bla*<sub>NDM</sub> gene was conducted by *polymerase chain reaction* (PCR) method that will produce one DNA band with length 621 bp. PCR product then visualized by 2% agarose gel electrophoresis.

**Results:** Out of 730 *Enterobacteriaceae* isolates, 35(4,8%) CRE isolates were identified. Out of 35 CRE isolates, PCR confirmed that 12(34,3%) isolates carried *bla*<sub>NDM</sub> gene with the isolates distribution 11(91,7%) in *Klebsiella pneumoniae* and 1(8,3%) in *Enterobacter cloacae*. Based on the sample origin, the isolates with positive *bla*<sub>NDM</sub> gene mostly found in sputum samples (n=5; 41,8%). All of the positive *bla*<sub>NDM</sub> gene isolates were resistant to meropenem.

**Conclusion:** In this study, *bla*<sub>NDM</sub> gene was identified in 12(34,3%) CRE isolates with the distribution in *Klebsiella pneumoniae* (91,7%) and *Enterobacter cloacae* (8,3%).

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase, *bla*<sub>NDM</sub> Gene, PCR

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin segala puji syukur tercurah hanya kepada Allah SWT yang telah memberikan segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Identifikasi Gen *bla<sub>NDM</sub>* pada *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* yang Diisolasi dari Pasien Infeksi yang Dirawat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Sejak dikenalkan dengan PCR dan genetik pada blok biomolekular, penulis sangat berkeinginan untuk melakukan penelitian yang berhubungan dengan gen dan PCR. Kepada dr. Tia terima kasih banyak telah mengizinkan penulis untuk ikut dalam hibah penelitiannya sehingga penulis bisa mewujudkan impian penulis untuk melakukan penelitian tentang gen dan menggunakan PCR. Dengan segala keterbatasan penulis, mungkin skripsi ini tidak akan bisa terselesaikan dengan baik tanpa keterlibatan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan limpahan terima kasih terutama kepada kedua pembimbing yaitu Prof. Yuwono dan dr. Ella yang telah bersedia meluangkan waktunya ditengah-tengah kesibukannya untuk memberikan saran, ilmu, serta bimbingan dengan penuh kesabaran kepada penulis. Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada kedua penguji yaitu Dr. Irsan dan Ibu Fatmawati yang telah memberikan banyak masukan sehingga skripsi ini menjadi lebih baik. Selain itu, kepada Mbak Venny, Ibu Maisa, dan Mbak Lala (Staff Laboratorium Mikrobiologi RSMH dan Laboratorium Biologi Molekular FK Unsri) terima kasih atas kesediaannya meluangkan waktu untuk membantu pengambilan sampel dan atas ilmunya tentang penggunaan alat-alat di laboratorium hingga penelitian ini selesai.

Kekuatan penulis selama menyelesaikan skripsi ini terutama bersumber dari motivasi serta cinta kasih kedua orang tua dan keluarga. Terima kasih Uni-Uni tercinta yang selalu menyemangati, mendukung, dan mendoakan perjuangan penulis. Kepada Bapak tersayang, terima kasih banyak atas segala doa, kasih sayang, dan dukungan yang selalu menyertai langkah penulis hingga sampai ke gelar S.Ked saat ini. Kepada almarhumah Ibuk, walaupun pelukan Ibuk tidak lagi bisa penulis rasakan kala penulis lemah dan lelah, tapi kata-kata kasih sayang dan semangat yang dulu selalu Ibuk ucapkan setiap penulis akan menuntut ilmu, masih terngiang dengan sangat jelas di kepala penulis dan itu menjadi sumber kekuatan dan semangat penulis dalam melangkah menuju kesuksesan. Semoga ini menjadi salah satu amal jariyah terbaik yang selalu mengalir untuk Ibuk agar diberikan tempat terbaik di sisi Allah SWT, amin ya robbal 'alamin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karenanya, semua kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat dan dunia pendidikan.

Palembang, Desember 2016

(Deasy Nataliani)

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iii
<b>ABSTRAK</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	x
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Landasan Teori .....	6
2.1.1 <i>Enterobacteriaceae</i> .....	6
2.1.1.1 Taksonomi .....	6
2.1.1.2 Morfologi dan Karakteristik .....	7
2.1.1.3 Epidemiologi .....	7
2.1.1.4 Struktur Antigenik .....	8
2.1.1.5 Patogenesitas .....	9
2.1.1.6 Penyakit yang Disebabkan oleh Spesies Bakteri dalam Famili <i>Enterobacteriaceae</i> .....	11
2.1.2 Antibiotik Karbapenem .....	11
2.1.3 <i>Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae</i> .....	13
2.1.3.1 Definisi CRE .....	13
2.1.3.2 Epidemiologi CRE .....	14
2.1.3.3 Klasifikasi CRE .....	15
2.1.4 Karbapenemase .....	15
2.1.4.1 Definisi Karbapenemase .....	15
2.1.4.2 Epidemiologi <i>Carbapenemase-Producing</i> <i>CRE</i> (CP-CRE) .....	15
2.1.4.3 Klasifikasi Karbapenemase .....	16
2.1.4.4 Mekanisme Resistensi Antibiotik pada	

	Bakteri CP-CRE .....	17
2.1.5	Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> Penyandi Karbapenemase NDM .....	19
2.1.6	Metode <i>Vitek 2 Compact bioMerieux</i> .....	23
2.1.7	<i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i> .....	25
2.2	Kerangka Teori .....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>		
3.1	Jenis Penelitian .....	29
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	29
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	29
3.3.1	Populasi Penelitian .....	29
3.3.2	Sampel Penelitian .....	29
3.3.3	Kriteria Inklusi .....	30
3.4	Variabel Penelitian .....	30
3.5	Definisi Operasional .....	30
3.6	Cara Pengumpulan Data dan Cara Kerja .....	31
3.6.1	Identifikasi <i>Enterobacteriaceae</i> Resisten Karbapenem (CRE) .....	31
3.6.2	Isolasi DNA .....	32
3.6.3	Desain Primer .....	33
3.6.4	PCR Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> .....	33
3.6.5	Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa .....	36
3.7	Pengolahan dan Analisis Data .....	36
3.8	Kerangka Operasional .....	37
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>		
4.1	Identifikasi Fenotip Karbapenemase pada Isolat <i>Enterobacteriaceae</i> Melalui Uji Dilusi Menggunakan <i>Vitek</i> <i>2 Compact bioMerieux</i> .....	38
4.2	Identifikasi Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> pada CRE dengan Metode <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i> .....	40
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>		
5.1	Distribusi Fenotip Karbapenemase pada Isolat <i>Enterobacteriaceae</i> .....	44
5.2	Distribusi Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> pada CRE .....	45
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>		
6.1	Kesimpulan .....	50
6.2	Saran .....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....		51
<b>LAMPIRAN</b> .....		59
<b>BIODATA</b> .....		83



## DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Enzim Karbapenemase .....	17
2. Komposisi Campuran PCR Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> .....	34
3. Urutan Basa, Panjang Primer, dan Produk PCR dari Primer.....	34
4. Tahapan PCR untuk Amplifikasi Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> .....	35
5. Distribusi CRE Berdasarkan Hasil Uji Dilusi Menggunakan <i>Vitek 2 Compact bioMerieux</i> .....	39
6. Distribusi CRE Berdasarkan Jenis Spesimen .....	40
7. Distribusi Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> pada CRE Berdasarkan Hasil PCR .....	41
8. Distribusi Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> pada Isolat CRE .....	41
9. Pola Resistensi CRE terhadap Antibiotik Ertapenem dan Meropenem .....	42
10. Pola Resistensi CRE terhadap Antibiotik Golongan Beta Laktam Selain Karbapenem .....	43
11. Hasil Penelitian Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> pada Isolat <i>Enterobacteriaceae</i> di Berbagai Negara .....	46
Grafik	Halaman
1. Distribusi CRE pada Isolat <i>Enterobacteriaceae</i> .....	39
2. Distribusi CRE dengan Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> Positif Berdasarkan Jenis Spesimen ..	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur antigenik <i>Enterobacteriaceae</i> .....	8
2. Patogenesis <i>E.coli</i> .....	10
3. Struktur Kimia Karbapenem .....	12
4. Mekanisme Resistensi Metallo-Beta lactamase .....	18
5. Distribusi Bakteri Produsen NDM di Dunia .....	20
6. Teori Konstruksi Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> .....	21
7. Peta Skematik Hubungan <i>bla</i> <sub>NDM</sub> dengan Struktur Genetik IS <i>Aba125</i> dan <i>ble</i> <sub>MBL</sub> yang Teridentifikasi pada Isolat Klinis Bakteri Gram Negative .....	22
8. Hipotesis tentang Penyebaran Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> dari Progenitor ke Berbagai Isolat Klinis.....	22
9. Instrumen <i>Vitek 2 Compact bioMerieux</i> .....	24
10. Kartu Identifikasi Bakteri Gram Negatif <i>Vitek 2 Compact bioMerieux</i> .....	24
11. Tampilan Skematik Prinsip tahapan PCR .....	27
12. Tahapan PCR untuk Amplifikasi Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> .....	35
13. Hasil Visualisasi Amplikon Gen <i>bla</i> <sub>NDM</sub> .....	40

## DAFTAR SINGKATAN

AES	: <i>Advanced Expert System</i>
bp	: <i>Base Pair</i>
CAI	: <i>Community Acquired Infection</i>
CDC	: <i>Center of Disease Control and Prevention</i>
CLSI	: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CRE	: <i>Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dNTPs	: <i>Deoxynucleotide Triphosphates</i>
ddH <sub>2</sub> O	: <i>Double-Distilled Water</i>
ESBL	: <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamase</i>
GES	: <i>Guyana Extended-Spectrum-Lactamase</i>
HAI	: <i>Healthcare Associated Infection</i>
HUS	: <i>Haemolytic Uremic Syndrome</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IMI	: <i>Imipenemase</i>
Inc	: <i>Incompatibility</i>
ISCR	: <i>Insertion Sequence Common Region</i>
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae Carbapenemase</i>
MDR	: <i>Multi-Drug Resistant</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
NDM	: <i>New-Delhi Metallo <math>\beta</math>-Lactamase</i>
NMC	: <i>Non-Metallo Carbapenemase</i>
OMP	: <i>Outer Membran Protein</i>
OXA	: <i>Oxacillinase</i>
PBP	: <i>Penicilline-Binding Protein</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Palembang</i>
TAE	: <i>Tris-Acetate-EDTA</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VIM	: <i>Verona Integron-Encoded Metallo-<math>\beta</math>-Lactamase</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Rekap Data CRE, Asal Sampel, dan Resistensi Antibiotik .....	59
2. Hasil Visualisasi PCR Gen <i>bla<sub>NDM</sub></i> .....	66
3. Dokumentasi Alat dan Cara Kerja .....	68
4. Lampiran Surat-Surat .....	70
5. Artikel .....	75

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit infeksi masih menjadi salah satu masalah kesehatan dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi di dunia sehingga penanganannya masih menjadi tantangan besar bagi dunia kesehatan. *World Health Organization* (WHO) (2015) melaporkan bahwa dari 56,4 juta jiwa yang mengalami kematian di dunia pada tahun 2015, sebanyak 5,7 juta kematian atau 10% kematian tersebut disebabkan oleh penyakit infeksi.

Penyebab penyakit infeksi terbanyak adalah bakteri yang kemudian disusul oleh virus dan parasit (WHO, 2015). *Enterobacteriaceae* merupakan salah satu famili dari berbagai spesies bakteri yang sangat infeksius terhadap manusia, walaupun beberapa spesiesnya merupakan bagian dari flora normal. Penyakit infeksi yang dapat disebabkan oleh famili bakteri ini antara lain infeksi saluran kemih, infeksi saluran napas, peradangan selaput otak, dan sepsis. Famili bakteri ini juga berperan sebagai penyebab infeksi yang didapat di rumah sakit atau *Healthcare Associated Infections* (HAIs) dan infeksi yang didapat di komunitas atau *Community Acquired Infections* (CAIs) (Brooks dkk, 2014).

Pada tahun 1990, enzim *Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases* (ESBLs) dilaporkan telah tersebar secara luas pada isolat *Enterobacteriaceae*. Enzim ini mampu menghidrolisis hampir semua antibiotik golongan beta laktam. Namun, terdapat satu antibiotik golongan beta laktam yang tidak mampu dihidrolisis oleh bakteri penghasil ESBLs, yaitu antibiotik karbapenem. Hal tersebut menjadikan karbapenem sebagai obat pilihan terakhir yang penting secara klinis dalam mengatasi berbagai infeksi berat oleh enterobakterial. Namun penggunaan antibiotik karbapenem secara luas memberikan konsekuensi terhadap semakin luasnya pula penyebaran resistensi terhadap antibiotik tersebut (Deen dan Debbie, 2014).

Selama periode 2009 sampai 2012, angka kejadian resistensi imipenem dan meropenem pada *Enterobacteriaceae* di Asia sebesar 1,2% dan 1,3%. Angka ini mengalami peningkatan yang signifikan dari tahun 2004 yang keduanya hanya sebesar 0,5%. Indonesia merupakan negara dengan angka kejadian resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap karbapenem tertinggi di Asia yaitu sebesar 5,8% (Yinling, dkk). Data pola kuman dan kepekaan terhadap antibiotik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menunjukkan bahwa sensitivitas *Enterobacter aerogenes* terhadap antibiotik meropenem hanya 30%, sedangkan *Klebsiella pneumoniae* yang diambil dari spesimen sputum pasien infeksi di ruang rawat jalan memiliki sensitivitas terhadap meropenem hanya sebesar 50% (Liana dan Patricia, 2015).

Secara umum, *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) merupakan *Enterobacteriaceae* yang resisten terhadap antimikroba karbapenem. Mekanisme resistensi karbapenem pada *Enterobacteriaceae* yang paling banyak ditemukan di dunia adalah melalui ekspresi berlebihan masing-masing gen penghasil enzim karbapenemase (*Center of Disease Control and Prevention* (CDC), 2015). Karbapenemase merupakan enzim beta-laktamase spesifik yang mampu menghidrolisis dan menginaktivasi antibiotik golongan karbapenem (Washington State Department of Health, 2016). Gen penghasil enzim ini pertama kali ditemukan pada *Enterobacteriaceae*, yaitu gen NmCA, pada tahun 1993 dan sampai saat ini kejadian infeksi CRE semakin meningkat (Nordmann, Naas dan Poirel, 2011). Penyebaran resistensi begitu cepat terjadi karena gen penyandi enzim ini secara khas terletak pada plasmid bakteri (Washington State Department of Health, 2016).

Karbapenemase yang sudah teridentifikasi di dunia dibedakan menjadi 3 kelas molekular Ambler yaitu karbapenemase kelas A penisilinase seperti *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), kelas B metallo-beta-laktamase seperti *New-Delhi metallo  $\beta$ -lactamase* (NDM), serta karbapenemase kelas D oksasilinase seperti *oxacillinase-48* (OXA-48). Karbapenemase yang paling banyak teridentifikasi menyebabkan resistensi antibiotik karbapenem adalah karbapenemase tipe KPC. Namun, beberapa tahun belakangan ini, gen *bla*<sub>NDM</sub>

yang menyandi karbapenemase NDM menjadi penyebab resistensi yang paling mencemaskan didunia terutama karena plasmid yang membawa gen ini seringkali membawa gen resistensi antibiotik lainnya seperti gen penyandi ESBL dan AmpC sehingga dapat menyebabkan suatu bakteri menjadi *multi-drug resistant*. Dilaporkan juga bahwa karbapenemase NDM paling banyak ditemukan pada bakteri penyebab infeksi komunitas dan distribusinya sudah semakin meluas ke berbagai negara di Asia, Afrika, Australia, Amerika, dan Eropa, dengan endemisitas terletak di benua Asia (Nordmann, Naas dan Poirel, 2011).

Data hasil penelitian yang ada menunjukkan bahwa resistensi *Enterobacteriaceae* penghasil karbapenemase masih menjadi masalah di rumah sakit dalam menyebabkan tingginya angka kesakitan dan kematian terutama akibat kegagalan terapi antibiotik. Angka tersebut mencapai 40-50% tergantung jenis penyakit pasien, spesies bakteri dan pilihan terapi (Yinling dkk, 2014).

Data epidemiologi tentang distribusi *Enterobacteriaceae* dengan gen *bla<sub>NDM</sub>* sangat penting untuk diperbarui secara periodik. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa infeksi *Enterobacteriaceae* dengan gen *bla<sub>NDM</sub>* telah menyebar ke berbagai negara di Asia, termasuk Indonesia. Namun, data terbaru yang menunjukkan distribusi gen *bla<sub>NDM</sub>* pada pasien infeksi CRE di Indonesia belum tersedia, bahkan sangat sulit menemukan publikasi yang membahas hal tersebut di Palembang. Identifikasi gen *bla<sub>NDM</sub>* pada *Enterobacteriaceae* penghasil karbapenemase sangat diperlukan untuk mengonfirmasi secara genotip kasus resistensi karbapenem yang ada di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2017, serta untuk dapat mengupayakan perbaikan manajemen terapi dan pengendalian infeksi NDM CRE secara lebih tepat.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

Apakah terdapat gen *bla<sub>NDM</sub>* pada *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* yang diisolasi dari pasien infeksi yang dirawat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengidentifikasi gen *bla<sub>NDM</sub>* pada *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* yang diisolasi dari semua spesimen pasien infeksi akibat *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* yang dirawat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Terdapat dua hal yang menjadi fokus penelitian ini, yaitu:

- a. Diketahui distribusi spesies *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* yang membawa gen *bla<sub>NDM</sub>*.
- b. Didapatkan pola sensitivitas *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* yang membawa gen *bla<sub>NDM</sub>* terhadap antibiotik meropenem dan ertapenem.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberikan landasan dasar teoritis mengenai faktor genetik bakteri yang menjadi salah satu penyebab terjadinya resistensi *Enterobacteriaceae* terhadap antibiotik karbapenem melalui analisis molekular gen *bla<sub>NDM</sub>* penyandi karbapenemase NDM pada *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* yang diisolasi dari pasien infeksi yang dirawat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.



#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Secara praktis, penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi untuk memperbaiki manajemen penatalaksanaan infeksi *Enterobacteriaceae* yang resisten terhadap antibiotik golongan karbapenem melalui pemilihan dan penggunaan antibiotik secara lebih tepat dan bijak sehingga kejadian resistensi tersebut dapat diminimalkan. Selain itu, penelitian ini dapat dijadikan rujukan dalam menggunakan gen *bla<sub>NDM</sub>* sebagai marker resistensi bakteri terhadap antibiotik golongan karbapenem sehingga penentuan kasus resistensi tersebut dapat lebih cepat dan akurat untuk ditegakkan.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abidin, N. Z. Z., A. Sulong, H. Alfizah, N. A. S. Muttaqillah, dan C. H. Ding. 2015. Molecular Detection of the New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-1 Gene in *Enterobacteriaceae* Isolates in a Tertiary Medical Centre. *The Malaysian J Pathol.* 37(3): 227-232.
- Adler, Marlen. 2014. Mechanisms and Dynamics of Carbapenem Resistance in *Escherichia coli*. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 998.
- Bonnin, R. A., L. Poirel, dan P. Nordmann. 2013. New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Acinetobacter baumannii*: a Novel Paradigma for Spreading Antibiotic Resistance Genes. *Future Microbiology.* 9(1): 33-41.
- Brooks, G. F., J. S. Butel, dan S. A. Morse. 2014. Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick & Adelberg (Edisi ke-25). Terjemahan oleh: H. Hartanto, dkk. EGC, Jakarta, Indonesia, hal. 227-234.
- Campbell, N. A., dan J. B. Reece. 2010. Biologi Edisi 8 Jilid 1. Terjemahan oleh: Damaring Tyas Wulandari. Erlangga, Jakarta, Indonesia, hal. 437-438.
- Center of Disease Control and Prevention. 2015. Facility Guidance for Control of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). International for Emerging and Zoonotic Infectious Disease. Division of Health Care Quality Promotion.
- Christiansen, K. J., M. Ip, H. B. Ker, M. Mendoza, L. Hsu, P. Kiratisin, A. Chongthaleong, I. S. Redjeki, A. Quintana, R. Flamm, J. Garcia, M. Cassettari, D. Cooper, P. Okolo, dan I. Morrissey. 2010. In Vitro Activity of Doripenem and Other Carbapenems Againsts Contemporary Gram-Negative Pathogens Isolated from Hospitalized Patients in the Asia-Pacific Region: Results of the COMPACT Asia-Pacific Study. *Int J Antimicrob Agents.* 36(6), pp.501.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2016. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (Ed. 26<sup>th</sup>). Wayne, USA.
- Deen, R. dan D. Debbie. 2014. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* : Deadly Superbugs on the Rise. Prevention Strategist-Fall 2014 (Majalah Kedokteran dan Kesehatan APIC), 1 Oktober 2014, hal. 44-46.
- Department for Microbiology and Risk Assessment National Food Institute Technical University of Denmark. 2010. Laboratory Protocol: Susceptibility Testing of *Enterobacteriaceae* Using Disk Diffusion. Copenhagen, Denmark.
- Dortet, L., L. Poirel, dan P. Nordmann. 2013. Worldwide Dissemination of the NDM-Type Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. *BioMed Research International*. 2014: 249856.
- El-Ghazzawy, M. A. Meheissen, dan D. A. Younis. 2016. Phenotypic and Genotypic Methods for Detection of Metallo Beta Lactamases Among Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* Clinical Isolates in Alexandria Main University Hospital. *Afr. J. Microbiol. Res.* 10(1): 32-40.
- Faria-Junior, C., L. de O Rodrigues, J. O. de Carvalho, O. L. Franco, A. L. Pereira, dan Brasilia Study Group. 2016. NDM-Producing *Enterobacteriaceae* Strains among Hospitals in Brasilia, Brazil. *J Microbiol Exp.* 3(2): 00083.
- Fraser. 2016. *Enterobacter* Infections, (<http://www.emedicine.medscape.com/article/216845-overview> diakses pada tanggal 7 Juni 2017).
- Gillespie, S. dan K. Bamford. 2012. *Medical Microbiology and Infections at a Glance* (Ed. 4<sup>th</sup>). Wiley-Blackwell Publishing, London, UK, hal 52-54.
- Hongping Q., Xiaoli W., Yuxing N., Jialin L., Ruoming T., Jie H., Lei L., dan Jingyong S. 2015. NDM-1 Producing *Enterobacteriaceae* in a Teaching Hospital in Shanghai, China: IncX3-type Plasmids May Contribute to the Dissemination of *bla*<sub>NDM-1</sub>. *Int J Infect Dis.* 34: 8-13.

- Integrated DNA Technologies. 2011. The Polymerase Chain Reaction. Coralville, IA, USA.
- Jamal, W. Y., M. J. Albert dan V. O. Rotimi. 2016. High Prevalence of New-Delhi Metallo  $\beta$ -Lactamase-1 (NDM-1) Producers among Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Kuwait. PLoS ONE Journal. 11(3): eo152638.
- Jeong H. J., Jung H. L., Jae J. L., Kwang S. P., A. M. Karim, Chang-Ro L., Byeong C. J., dan Sang H. L. 2015. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. Int J Mol Sci. 16: 9654-9692.
- Jocelyn Q. M. T., Yiying C., Tze-Peng L., Thuan T. T., dan Andrea L-H K. 2016. Carbapenem Resistance in Gram-Negative Bacteria: The Not-So-Little Problem in the Little Red Rod. The MDPI Journal Microorganisms. 4(13).
- Joshi, M. dan Deshpande. 2010. Polymerase Chain Reaction: Methods, Principles, and Application. Int J Biomed Res. 1(5): 81-87.
- Kalam, K., F. Qamar, S. Kumar, S. Ali, dan S. Baqi. 2014. Risk Factor for Carbapenem Resistant Bacteraemia and Mortality due to Gram Negative Bacteraemia in a Developing Country. J Pak Med Assoc. 64(5): 530-536.
- Karuniawati, A., Y. R. Saharman, dan D. C. Lestari. 2013. Detection of Carbapenemase Encoding Genes in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Acinetobacter baumannii* Isolated from Patients at Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital in 2011. Acta Med Indones-Indones J Intern Med. 45(2): 101-106.
- Khan, E., S Irfan, B. A. Sultan, A. Nasir, dan R. Hasan. 2016. Dissemination and Spread of New Delhi Metallo-beta-lactamases-1 Superbugs in Hospital Settings. J Pak Med Assoc. 66(8): 999-1004.

- Klochko, A. 2016. Salmonellosis, (<http://www.emedicine.medscape.com/article/228174-overview> diakses pada tanggal 7 Juni 2017).
- Liana, P. dan V. Patricia. 2015. Pola Kuman dan Kepekaan terhadap Antibiotika RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Instalasi Patologi Klinik dan Mikrobiologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia.
- Lutgring, J. D. dan B. M. Limbago. 2016. The Problem of Carbapenemase Producing-Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* Detection. *J Clin Microbiol.* 54: 529-534.
- Madappa, T. 2017. *Escherichia coli* (*E.coli*) Infections, (<http://www.emedicine.medscape.com/article/217485-medication> diakses pada tanggal 7 Juni 2017).
- Miller, D. 2014. *Enterobacteriaceae*, (<http://text.apic.org/toc/healthcare-associated-pathogens-and-diseases/enterobacteriaceae> diakses pada tanggal 7 Juni 2017).
- Mohammed, S., G. Birhan, B. Admassu, A. Shite, dan H. Yeneneh. 2015. Review on Polymerase Chain Reaction and its Diagnostic Merit Over Conventional Techniques in Animal Disease. *African J Basic & Appl Sci.* 7(5): 262-281.
- Monteiro, J., R. H. Widen, A. C. C. Pignatari, C. Kubasek, dan S. Silbert. 2012. Rapid Detection of Carbapenemase Genes by Multiplex Real-Time PCR. *J Antimicrob Chemother.* 67: 906-909.
- Muhammad, M. H. dan S. Swedan. 2015. Molecular and Phenotypic Characterization of Carbapenem Resistance and Extended Spectrum Beta-Lactamases among Urinary *Escherichia coli* Isolates. *International Journal of Sciences and Technology.* 5(9).
- Nahid, F., A. A. Khan, S. Rehman, dan R. Zahra. 2013. Prevalence of Metallo- $\beta$ -Lactamase NDM-1-Producing Multi-Drug Resistant Bacteria at Two Pakistani

- Hospitals and Implications for Public Health. *J Infect Public Health*. 6: 487-493.
- Nordmann, P. 2014. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*: Overview of Major Public Health Challenge. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 44(2): 51-56.
- Nordmann, P. dan L. Poirel. 2014. The Difficult-to-control Spread of Carbapenemase Producers Among *Enterobacteriaceae* Worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 20: 821-830.
- Nordmann, P., M. Gniadkowski, C. G. Giske, L. Poirel, N. Woodford, V. Miriagou, dan the European Network on Carbapenemases. 2012. Identification and Screening of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect*. 18(5): 432-438.
- Nordmann, P., T. Naas dan L. Poirel. 2011. Global Spread of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 17(10): 1791-1798.
- Papp-Wallace, K. M., A. Endimiani, M. A. Taracila, dan R. A. Bonomo. 2011. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(11): 4943-4960.
- Pincus, David H. 2016. Microbial Identification Using the bioMerieux Vitek 2 System. bioMerieux, Inc. Hazelwood, MO, USA.
- Poirel, L., R. A. Bonnin, dan P. Nordmann. 2011. Analysis of the Resistome of Multidrug-Resistant NDM-1-Producing *Escherichia coli* Strain by High-Throughput Genome Sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(9): 4224-4229.
- Poirel, L., L. Dortet, S. Bernabeu, dan P. Nordmann. 2011. Genetic Features of *bla*<sub>NDM-1</sub>-Positive *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(11): 5403-5407.

- Poirel, L., T. R. Walsh, V. Cuvillier, dan P. Nordmann. 2011. Multiplex PCR for Detection of Acquired Carbapenemase Genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 70(1): 119-123.
- Potron, A., L. Poirel, dan P. Nordmann. 2011. Plasmid-mediated Transfer of the *bla*<sub>NDM</sub> Gene in Gram-negative Rods. *FEMS Microbiology Letters.* 111-116.
- Public Health England. 2015. UK Standards for Microbiology Investigations: Identification of *Enterobacteriaceae*. 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ.
- Qingwen, H., Weiyuan C., Liya H., Qili L., Jingling Z., Rui L., dan Bin L. 2016. Performance Evaluation of Three Automated Identification Systems in Detecting Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* (2016)15:40.
- Queenan, A. M. dan K. Bush. 2007. Carbapenemases: The Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews.* 20(3): 440-458.
- Queenan, A. M., W Shang, R. Flamm, dan K. Bush. 2010. Hydrolysis and Inhibition Profiles of  $\beta$ -Lactamases from Molecular Classes A to D with Doripenem, Imipenem, dan Meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 54(1): 565-569.
- Qureshi, S. 2016. *Klebsiella* Infections, (<http://www.emedicine.medscape.com/article/219907-overview> diakses pada tanggal 7 Juni 2017).
- Ravikant, S. Gupte, P. Aggarwal, M. Kaur, A. Manhas, M. Arora, dan M. Dev. 2014. Current Concept of New-Delhi Metallo Beta Lactamases (NDM). *SMU Medical Journal.* 1(2): 88-101.
- Santimaleeworagun, W., W. Samret, P. Preechachuawong, A. Kerdsin, dan T. Jitwasinkul. 2016. Emergence of Co-Carbapenemase Genes, *bla*<sub>OXA23</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, and *bla*<sub>NDM</sub> in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

- Clinical Isolates. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 47(5): 1001-1007.
- Sekyere, O., U. Govinden, dan S. Y. Essack. 2015. Review of Established and Innovative Detection Methods for Carbapenemase-Producing Garm-Negative Bacteria. *J Appl Microbiol*. 119: 1219-1233.
- Shenoy, A., Jyothi dan R. Ravikumar. 2014. Phenotypic Identification and Molecular Detection of *bla<sub>NDM-1</sub>* Gene in Multidrug Resistant Gram-Negative Bacilli in Tertiary Care Centre. *Indian J Med Res*. 139: 625-631.
- Sugiarta, E Gde Eka. 2016. Perbandingan Hasil Identifikasi Metode *Analytical Profile Index* (API) dan Tes Kepekaan Antibiotika Konvensional dengan Metode *Technical Dedicated Reasonable* (TDR)-300B. Universitas Airlangga-RSUD DR. Soetomo Surabaya.
- Suwantarat, N. dan K. C. Carroll. 2016. Epidemiology and Molecular Characterization of Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacteria in Southeast Asia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 5(15).
- Tauran, Patricia M., I. Handayani, dan N. Sennang. 2013. Identifikasi Bakteri Aerob Gram Negatif dan Gram Positif Menggunakan Metode Konvensional dan Otomatik. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 19(2): 105-111.
- Taneja, N. dan H. Kaur. 2016. Insight into Newer Antimicrobial Agents Against Gram-negative Bacteria. *Microbiol Insight*. 9: 9-19.
- Toleman, M. A., J. Spencer, L. Jones, dan T. R. Walsh. 2012. *Bla<sub>NDM</sub>* is a Chimera Likely Constructed in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 56(5): 2773-2776.
- Ukropina-Mihajlovic, M., A. Trudic, Z. Jelesic, D. Medic, B. Milosavljevic, dan B. Zivlak. 2016. Detection of Carbapenemase Genes in *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Srp Arh Celok Lek*. 144(5-6): 307-311.



- Van Duin, D. dan Y. Doi. 2016. The Global Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. 0(0): 1-10.
- Wailan, A. M., A. L. Sartor, H. M. Zowawi, J. D. Perry, D. L. Paterson, dan H. E. Sidjabat. 2015. Genetic Contexts of *bla*<sub>NDM</sub> in Patients Carrying Multiple NDM-Producing Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 59: 7405-7410.
- Wailan, A. M., D.L. Paterson, K. Kennedy, P. R. Ingram, E. Bursle, dan H. E. Sidjabat. 2015. Genomic Characteristic of NDM-Producing *Enterobacteriaceae* Isolates in Australia and Their *bla*<sub>NDM</sub> Genetic Contexts. *Antimicrob Agents Chemother*. 60: 136-141.
- Washington State Department of Health. 2016. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. Washington.
- Wilson, M. 2008. *Bacteriology of Humans: An Ecological Perspective*. Blackwell Publishing, Victoria, Australia, hal. 286-287.
- Wootton, M. 2013. *BSAC Method for Antimicrobial Susceptibility Testing*. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Wales, UK.
- World Health Organization. 2015. *Global Health Estimates 2015 Summary Table: Global Deaths by Cause, Age, and Sex, 2000-2015*. Geneva, Switzerland.
- Yinling X., Bing G., Mao H., Haiyan L., Ting X., Wenying X., dan Tong W. 2014. Epidemiology of Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) During 2000-2012 in Asia. *J Thorac Dis*. 7(3): 376-385.