



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Deteksi gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* resisten carbapenem di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar



CrossMark

Rhyvallvien Yullyo Tanvanka Calastalyat Putra<sup>1</sup>, Ni Made Adi Tarini<sup>2\*</sup>,  
Komang Januartha Putra Pinatih<sup>2</sup>, Agus Eka Darwinata<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* has become a concern in recent years, both in Indonesia and around the world. One of which is resistance to carbapenems, known as carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA). The prevalence of this bacterial infection is reported to reach 22% in the general population. Several studies have shown that this condition is associated with the bla-NDM-1 gene but has not been clearly explained, especially in the Balinese population. Therefore, the detection of the bla-NDM-1 gene in clinical isolates of *P. aeruginosa* at Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Hospital needs to be done.

**Method:** A qualitative descriptive study with a cross-sectional approach was carried out to detect the bla-NDM 1 gene using Polymerase Chain Reaction (PCR) and electrophoresis at the Clinical Microbiology

Laboratory, Udayana University.

**Results:** The results showed that the majority (83.3%) of *Pseudomonas aeruginosa* isolates had positive expression of the bla-NDM-1 gene. In urine samples, there were 9 (37.5%) positive samples compared to 1 (4.2%) negative sample, in blood samples there were 3 (12.5%) positive samples and 0 (0.0%) negative samples, in sputum samples found 4 (16.67%) positive samples and 1 (4.2%) negative sample, in body fluid samples there were 2 (8.33%) positive samples and 2 (8.33%) negative samples, as well as in tissue samples, 2 (8.33%) samples were positive and 0 (0.0%) samples were negative for bla-NDM-1.

**Conclusion:** The presence of the bla-NDM-1 gene in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* that are resistant to carbapenems at Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Hospital is 83.33%.

**Keywords:** bla-NDM-1, Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*.

**Cite This Article:** Putra, R.Y.T.C., Tarini, N.M.A., Pinatih, K.J.P., Darwinata, A.E. 2024. Deteksi gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* resisten carbapenem di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar. *Intisari Sains Medis* 15(1): 138-143. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1955

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Resistensi dari bakteri *Pseudomonas aeruginosa* telah menjadi perhatian dalam beberapa tahun terakhir, baik dalam studi luar negeri maupun pada studi di dalam negeri, salah satunya adalah resistensi terhadap antibiotik jenis karbapenem yang dikenal sebagai *carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* (CRPA). Prevalensi dari infeksi bakteri ini dilaporkan hingga mencapai 22% pada populasi umum. Kondisi ini dikaitkan dengan gen bla-NDM-1 namun belum banyak diteliti. Sehingga deteksi gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *P. aeruginosa* di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah perlu untuk dilakukan.

**Metode:** Penelitian deskriptif kualitatif dengan pendekatan *cross-sectional* dilakukan untuk mendeteksi gen bla-NDM 1 menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan elektroforesis di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas

Udayana.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar (83,3%) isolat *Pseudomonas aeruginosa* memiliki ekspresi positif dari gen bla-NDM-1. Pada sampel urin, didapatkan 9 (37,5%) sampel positif berbanding 1 (4,2%) sampel negatif, pada sampel darah didapatkan 3 (12,5%) sampel positif dan 0 (0,0%) sampel negatif, pada sampel sputum didapatkan 4 (16,67%) sampel positif dan 1 (4,2%) sampel negatif, pada sampel cairan tubuh didapatkan 2 (8,33%) sampel positif dan 2 (8,33%) sampel negatif, serta pada sampel jaringan didapatkan 2 (8,33%) sampel positif dan 0 (0,0%) sampel negatif bla-NDM-1.

**Kesimpulan:** Keberadaan gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap carbapenem di RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah adalah sebesar 83,33%.

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.

\*Korespondensi:

Ni Made Adi Tarini;  
Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;  
nmatarini@unud.ac.id

Diterima: 02-12-2023  
Disetujui: 15-01-2024  
Diterbitkan: 10-02-2024

**Kata kunci:** bla-NDM-1, Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*.

**Sitasi Artikel ini:** Putra, R.Y.T.C., Tarini, N.M.A., Pinatih, K.J.P., Darwinata, A.E. 2024. Deteksi gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* resisten carbapenem di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar. *Intisari Sains Medis* 15(1): 138-143. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1955

## PENDAHULUAN

Penyakit infeksi telah menjadi kekhawatiran global dengan munculnya berbagai agen infeksi yang merupakan hasil mutasi dari agen-agen sebelumnya sehingga meningkatkan mortalitas dan morbiditas terkait penyakit infeksi di seluruh dunia. Salah satu agen penginfeksi dengan morbiditas yang tinggi adalah bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Bakteri ini termasuk bakteri gram negatif yang dapat bertahan terhadap berbagai kondisi sekitarnya.<sup>1</sup> Sebenarnya, bakteri ini dapat tumbuh secara normal pada bagian saluran pencernaan dan mukosa saluran napas individu. Namun, kolonisasi berlebihan dari bakteri ini, terlebih lagi bakteri yang telah mengalami mutasi, menjadi permasalahan besar yang sering dijumpai pada pasien dalam perawatan intensif. Pasien tersebut cenderung untuk mendapatkan perawatan dari alat bantu yang dapat masuk ke rongga dalam tubuh pasien, termasuk kateter, ventilator, dan hal lainnya.<sup>2</sup> Perawatan tersebut dapat menyebabkan munculnya komplikasi terkait infeksi selama perawatan.<sup>3</sup>

Salah satu agen yang menyebabkan infeksi tersebut adalah *Pseudomonas aeruginosa*. Terlebih lagi, bakteri *P. aeruginosa* yang berada di rumah sakit cenderung telah mengalami perubahan materi genetik akibat interaksi dengan bakteri lain ataupun dengan antibiotik yang memunculkan kekebalan pada bakteri tersebut. Infeksi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada sampel pus dari infeksi di sekitar operasi menunjukkan prevalensi sebesar 35% pada penelitian yang dilakukan di Mesir. Selain itu, dari bakteri yang dideteksi, ditemukan terdapat strain yang resisten terhadap antibiotik, termasuk gentamycin, trimethoprim-sulphamethoxazole, chloramphenicol, ciprofloxacin, ampicilin, dan imipenem. Dimana, dari sejumlah antibiotik tersebut, penelitian di Mesir menunjukkan bahwa 100% bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

ditemukan resisten terhadap ampicilin, dan 28,6% resisten terhadap imipenem.<sup>4</sup>

Beberapa studi menunjukkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* telah ditemukan resisten terhadap karbapenem, salah satu antibiotik yang sebenarnya paling poten dan umum digunakan untuk pengobatan infeksi terkait *Pseudomonas aeruginosa*. Kondisi ini disebabkan karena mekanisme dari *Pseudomonas aeruginosa* tersebut yang dapat memproduksi enzim yang menghambat kerja antibiotik golongan beta-laktam, yang disebut *carbapenemase metallo- $\beta$ -lactamase*. Enzim ini dapat menginduksi aktivasi dari sistem pompa *efflux* melalui modulasi pada membran luar *porin* sehingga mengeluarkan antibiotik yang masuk ke dalam sel bakteri tersebut.<sup>6</sup> *Metallo- $\beta$ -lactamase* yang teridentifikasi dalam *P. aeruginosa* terdapat berbagai jenis, antara lain *Imipenemase* (IMP), *Verona-Integron-encoded-Metallo- $\beta$ -lactamase* (VIM), SIM, *Sao-Paulo-Metallo- $\beta$ -lactamase* (SPM), *Germany-Imipenemase* (GIM), dan *New-Delhi-Metallo- $\beta$ -lactamase* (NDM) yang tersebar hampir di seluruh dunia. Salah satu jenis karbapenemase yang saat ini cukup terbatas penelitiannya adalah terkait *New Delhi Metallo Beta Lactamase* (NDM). Jenis karbapenemase ini pertama kali dilaporkan di New Delhi, India. Bakteri dengan enzim ini ditemukan memiliki kemampuan dalam menyebabkan infeksi pada saluran kemih, saluran napas, dan infeksi luka. Kondisi tersebut tentunya akan memperparah penyakit yang telah diderita oleh pasien, terlebih lagi pada pasien yang dirawat pada ruang perawatan intensif. Karbapenemase kelas ini dapat menghidrolisis antibiotik golongan  $\beta$ -lactam kecuali monobaktam. Inhibitor bagi MBL sangat diperlukan, karena penyebaran terus menerus dari MBL itu sendiri menjadi tantangan yang berat dalam terapi antibiotik bagi penderita infeksi *P. aeruginosa*.<sup>7</sup> Faktanya, data jumlah *P. aeruginosa* yang

resisten terhadap antibiotik Karbapenem (Meropenem & Imipenem) di RSUP Sanglah pada tahun 2014 menunjukkan angka yang cukup tinggi yaitu masing-masing sebesar 35% dan 45%.<sup>8</sup>

Secara luas, karbapenemase dibagi menjadi tiga kelompok golongan, yaitu Kelas A (penisilinase), Kelas B (*Metallo Beta Lactamase*), dan Kelas D (*Oxacillinase*). NDM termasuk dalam kelas B *Metallo Beta Lactamase*. Hingga saat ini, bla-NDM dilaporkan berkaitan dengan infeksi yang didapat di rumah sakit serta di komunitas, seperti luka, infeksi saluran pernafasan, dan infeksi saluran kemih. *New Delhi Metallo Beta Lactamase* (NDM) merupakan salah satu karbapenemase yang tergolong cukup tangguh. Diketahui, NDM ini cukup signifikan dalam menghidrolisis *Beta Lactam* (kecuali Aztreonam) hingga *Carbapenem* pilihan terakhir. Resistensi terhadap karbapenem sendiri, dapat dikatakan sebagai masalah Kesehatan yang signifikan dikarenakan pilihan pengobatan yang terbilang cukup terbatas. Dengan demikian, pilihan terapi bagi pasien yang terinfeksi oleh NDM dikatakan cukup terbatas hanya ada beberapa antibiotik saja, misalnya *colistin*, dan *fosfomycin*.<sup>9-14</sup>

Studi pendahuluan terhadap *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem pada isolat klinis di RSUP dr. Prof. I G.N.G. Ngoerah telah dilakukan dengan menilai gen IMP-1 dan IMP2 yang menunjukkan bahwa 10.5% menunjukkan ekspresi IMP-1 dan tidak ada yang menunjukkan ekspresi dari IMP-2.<sup>8</sup> Sehingga, evaluasi terhadap gen lainnya yang juga menyandi *carbapenemase* perlu untuk dievaluasi untuk memberikan pengetahuan yang lebih komprehensif terhadap CRPA dan menjadi acuan dalam pemberian terapi pasien serta meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan pasien dan tenaga kesehatan untuk menghambat penularan dari CRPA. Oleh karena itu, penulis berpikiran bahwa

penting untuk mengetahui prevalensi NDM dan berbagai variannya serta berbagai karakterisasi molekulernya. Sehingga penelitian ini dilakukan untuk deteksi prevalensi gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *P. aeruginosa* di RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar.

## METODE

Jenis penelitian yang akan digunakan adalah deskriptif kualitatif, dengan rancangan penelitian *cross-sectional* di mana variabel dari penelitian ini diambil secara sekaligus selama periode tertentu dalam satu kali proses penelitian. Deteksi gen bla-NDM<sub>1</sub> menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) di Laboratorium Mikrobiologi Klinik FK UNUD. Penelitian ini menggunakan isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem yang tersimpan di Laboratorium Mikrobiologi RSUP Prof. I.G.N.G. Ngoerah dalam periode tahun 2022 hingga 2023. Berdasarkan kalkulasi besar sampel oleh Slovin, jumlah sampel yang diperlukan pada penelitian ini sebanyak 24 sampel.<sup>13</sup> Adapun peralatan yang disiapkan pada penelitian ini termasuk inkubator, mesin sentrifugasi, *thermal cycler*, *electrophoresis apparatus*, *UV transillumination*, dan *mikropipet*. Selain itu, bahan-bahan termasuk isolat klinis *P. aeruginosa*, agar, ose, kit isolasi DNA, PCR kit, master mix, alat elektroforesis, dan primer juga digunakan.

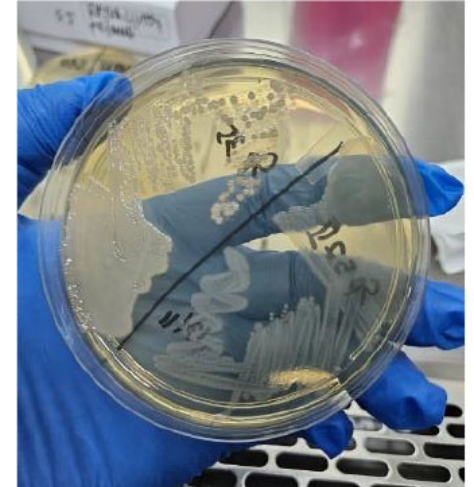
Sampel yang di dapat dari Isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* dibiakkan kembali, untuk kultur bakteri *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan *Mueller Hinton Agar* yang merupakan salah satu medium pengaya untuk membiakkan *Pseudomonas aeruginosa*, kemudian diinkubasi dalam suhu 35°C ± 2°C dalam kurun waktu selama 18 - 24 jam. DNA yang akan digunakan diekstraksi terlebih dahulu setelah tumbuh dalam re-kultur di media *Mueller Hinton Agar*. Proses ekstraksi DNA plasmid menggunakan *Plasmid Purification Kits*. DNA hasil ekstraksi tadi digunakan untuk mendeteksi gen bla-NDM-1 secara genotip melalui PCR. Primer yang digunakan adalah Bla-NDM-1 F: GGG CAG TCG CTT CCA ACG FT dan Bla-NDM-1 R: GTA GTG CTC AGT GTC GGC AT. Hasil pengujian dengan PCR akan menghasilkan amplifikasi fragmen 475

bp.<sup>13</sup> Amplifikasi dilakukan dengan siklus sebagai berikut: 10 menit pada suhu 95°C; 35 siklus amplifikasi terdiri dari 1 menit pada suhu 95°C, 40 detik pada suhu 59°C, 50 detik pada suhu 72°C, dan kemudian 5 menit lagi pada suhu 72°C sebagai ekstensi akhir. Fragmen DNA hasil PCR divisualisasikan hasilnya menggunakan elektroforesis pada gel agarose 2% pada 100V selama 1 jam dalam TAE.<sup>15</sup> Data yang dikumpulkan kemudian diolah dan dianalisis secara deskriptif menggunakan perangkat lunak Ms. Excel.

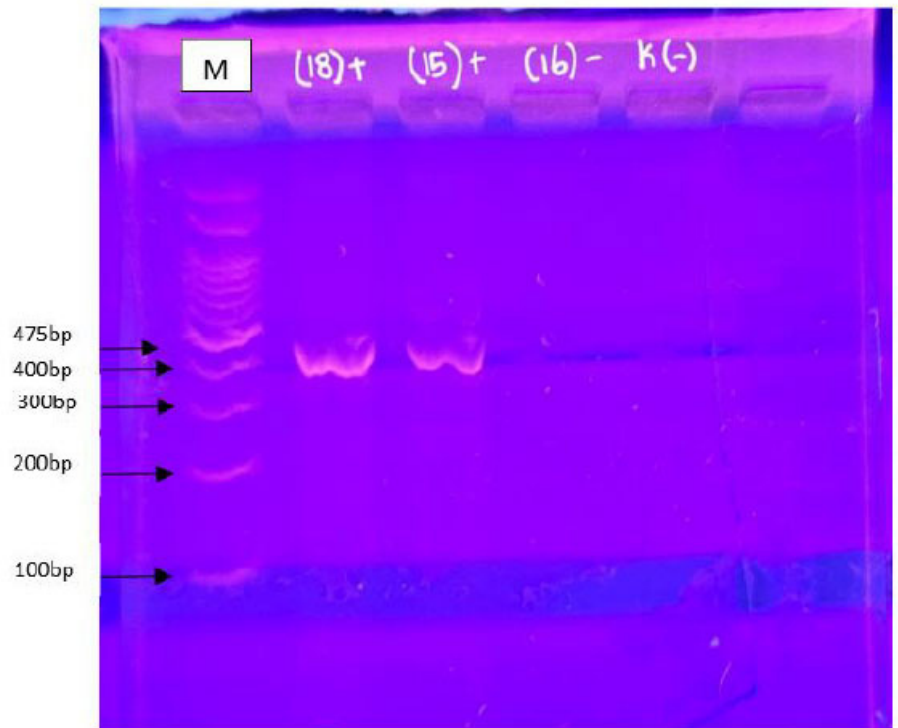
## HASIL

Pada Gambar 1 tersebut, didapatkan isolat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* tumbuh pada media *Agar Mueller Hilton*. Biakan tumbuh dengan warna koloni kekuningan dengan permukaan koloni yang cembung, mengkilat, dan halus pada satu bagian sementara koloni pada bagian lain memiliki permukaan yang datar, mengkilat dan halus. Biakan yang telah tumbuh dan dirasa cukup setelah 24 jam inkubasi kemudian akan dilakukan isolasi DNA untuk dilanjutkan pada proses selanjutnya.

Sampel yang telah di-sub-kultur kemudian dilakukan isolasi materi genetik dari bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, yakni DNA plasmid menggunakan *DNA Plasmid Purification Kits*. Isolat DNA plasmid tersebut kemudian dilanjutkan dengan *polymerase-chain reaction* (PCR) dan elektroforesis. Hasil elektroforesis ditampilkan pada Gambar 2. Hasil penelitian tersebut menunjukkan



**Gambar 1.** Hasil Sub-Kultur Isolat Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.



**Gambar 2.** Hasil Elektroforesis Isolat Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Well 1 (Marker 100bp DNA Ladder). Well 2 (Sampel Kode 18, Positif). Well 3 (Sampel Kode 15, Positif). Well 4 (Sampel Kode 16, Negatif). Well 5 (Kontrol Negatif).

**Tabel 1.** Hasil Identifikasi bla-NDM-1 pada Isolat *Pseudomonas aeruginosa*

Jenis Sampel	bla-NDM-1 [+] (%)	bla-NDM-1 [-] (%)	Total (%)
Urin	9 (37,5%)	1 (4,2%)	10 (41,67%)
Darah	3 (12,5%)	0 (0,0%)	3 (12,5%)
Sputum	4 (16,67%)	1 (4,2%)	5 (20,83%)
Cairan Tubuh	2 (8,33%)	2 (8,33%)	4 (16,67%)
Jaringan	2 (8,33%)	0 (0,0%)	2 (8,33%)
<b>Total</b>	<b>20 (83,33%)</b>	<b>4 (16,67%)</b>	<b>24 (100%)</b>

**Tabel 2.** Hasil Identifikasi bla-NDM-1 pada Isolat *Pseudomonas aeruginosa* Berdasarkan Lokasi Pengambilan Spesimen

Ruangan	bla-NDM-1 [+] (%)	bla-NDM-1 [-] (%)	Total (%)
<b>Unit Intensif</b>	4 (16,7%)	0 (0,0%)	4 (16,7%)
NICU	2 (8,3%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)
ICU	2 (8,3%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)
<b>Unit Non Intensif</b>	16 (66,7%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)
Bakung	2 (8,33%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)
PTJ	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Wijaya Kusuma	2 (8,33%)	0 (0,0%)	2 (8,33%)
Burn Unit	2 (8,3%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)
IGD	5 (20,8%)	0 (0,0%)	5 (20,8%)
Angsoka	2 (8,3%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)
Poli THT	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Medical Surgery	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Mahotama	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)
Nusa Indah	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)
Cempaka	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)
<b>Total</b>	<b>20 (83,33%)</b>	<b>4 (16,67%)</b>	<b>24 (100%)</b>

kemungkinan terdeteksinya gen bla-NDM-1 ditemukan pada sebagian besar isolat *Pseudomonas aeruginosa*, yakni pada 20 sampel dari total 24 isolat yang diujikan (83,33%).

Hasil deteksi gen bla-NDM-1 berdasarkan jenis spesimen didapatkan hasil yang dilaporkan pada Tabel 2. Dalam hasil tersebut, didapatkan bahwa terdapat beberapa jenis sampel yang dianalisis, dimana sebagian besar sampel merupakan sampel yang berasal dari spesimen urin, yakni sebanyak 10 sampel (41,67%), darah sebanyak 3 sampel (12,5%), sputum sebanyak 5 sampel (20,83%), cairan tubuh yang berasal dari cairan vitreus sebanyak 4 sampel (16,67%), dan sampel jaringan yang berasal dari dasar luka sebanyak 2 sampel (8,33%).

Berdasarkan data di atas, dapat diamati bahwa sebagian besar (83,3%) isolat *Pseudomonas aeruginosa* memiliki ekspresi positif dari gen bla-NDM-1. Pada sampel urin, didapatkan 9 (37,5%) sampel positif berbanding 1 (4,2%) sampel negatif, pada sampel darah didapatkan 3 (12,5%) sampel positif dan 0 (0,0%) sampel

negatif, pada sampel sputum didapatkan 4 (16,67%) sampel positif dan 1 (4,2%) sampel negatif, pada sampel cairan tubuh didapatkan 2 (8,33%) sampel positif dan 2 (8,33%) sampel negatif, serta pada sampel jaringan didapatkan 2 (8,33%) sampel positif dan 0 (0,0%) sampel negatif bla-NDM-1.

Tabel 2 di atas memberikan gambaran terkait identifikasi bla-NDM-1 pada isolat *Pseudomonas aeruginosa* berdasarkan lokasi pengambilan spesimen. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar sampel berasal dari unit non intensif (20 sampel atau 83,3%) sementara terdapat 4 sampel (16,7%) yang berasal dari ruang intensif (ICU dan NICU). Berdasarkan hasil identifikasi gen bla-NDM-1 didapatkan bahwa seluruh sampel dari ruang intensif merupakan sampel yang teridentifikasi positif. Sementara hasil positif gen bla-NDM-1 pada sampel unit non intensif teridentifikasi pada 16 sampel (66,7%). Pada unit non intensif, adapun lokasi spesifik pengambilan sampel dengan hasil positif adalah dari ruang IGD (20,8%), Bakung, Wijaya Kusuma,

Burn Unit (masing-masing 2 sampel atau 8,33%), dan Ruang Mahotama, Medical Surgery, Nusa Indah, Cempaka (masing-masing 1 sampel atau 4,2%).

## PEMBAHASAN

Resistensi dari bakteri *Pseudomonas aeruginosa* telah menjadi perhatian dalam beberapa tahun terakhir, baik dalam studi luar negeri maupun pada studi di dalam negeri, salah satunya adalah resistensi terhadap antibiotik jenis carbapenem. Laporan terkait resistensi dari *P. aeruginosa* juga didapatkan semakin meningkat. Faktanya, data jumlah *P. aeruginosa* yang resisten terhadap antibiotik Karbapenem (Meropenem & Imipenem) di RSUP Prof. I Gusti Ngoerah Gde Ngoerah pada tahun 2014 menunjukkan angka yang cukup tinggi yaitu masing-masing sebesar 35% dan 45%.<sup>8</sup> Selain itu, penelitian lainnya yang dilakukan oleh Febriana, dkk (2023) melaporkan kejadian carbapenem-resistant *pseudomonas aeruginosa* (CRPA) di Rumah Sakit dr. Sutomo. Adapun persentase kejadian dari CRPA dilaporkan sebanyak 21,25% yang berkaitan dengan komorbiditas pasien, durasi rawat inap, dan jenis specimen yang diambil.<sup>16</sup> Sementara, beberapa studi dari luar negeri juga mengevaluasi kejadian yang serupa. Analisis retrospektif yang dilaporkan oleh Abdeta, dkk meninjau prevalensi dari *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap karbapenem di Ethiopia. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa prevalensi *Pseudomonas aeruginosa* resisten karbapenem sebesar 22%.<sup>17</sup>

Selain itu, permasalahan terkait multidrug-resistance *Pseudomonas aeruginosa* juga semakin mengkhawatirkan. Sebuah penelitian oleh Haung, dkk (2023) melaporkan hal tersebut pada studi kasus kontrol yang melibatkan 528 pasien di China. Penelitian tersebut menunjukkan prevalensi dari Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) dan multidrug-resistance *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) mencapai 18,4% dan 25,6% secara berturut-turut pada isolat yang didapatkan dari ruang perawatan intensif (ICU). Terdapat beberapa faktor risiko kunci yang memainkan peranan penting dalam terjadinya resistensi antibiotik pada *Pseudomonas aeruginosa*, salah satunya

adalah gen terkait resistensi antibiotik tersebut. Hal ini sejalan dengan penelitian ini yang menunjukkan bahwa seluruh sampel (100%) yang berasal dari ruang intensif merupakan sampel dengan gen bla-NDM-1 positif. Sumber penyebaran dari *P. aeruginosa* dapat melalui wastafel atau keran yang terkontaminasi di rumah sakit. Wastafel dan keran yang terkontaminasi tersebut sebagai sumber potensial dalam penyebaran *P. aeruginosa*. Infeksi tersebut dapat meluas serta dipengaruhi oleh berbagai faktor kompleks dan menciptakan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap antibiotik.<sup>18</sup>

Adapun beberapa faktor risiko telah dilaporkan dan dikaitkan dengan kejadian resistensi carbapenem pada *Pseudomonas aeruginosa*, termasuk durasi rawat inap lebih dari 28 hari dengan Odds Ratio (OR) sebesar 3.24 (95% CI 1.622–6.473,  $p = 0.001$ ), mendapatkan operasi atau tindakan intensif (OR = 2.39, 95% CI 1.196–4.788,  $p = 0.014$ ), serta mendapatkan transfusi darah 30 hari sebelum infeksi (OR = 7.003, 95% CI 2.416–20.297,  $p < 0.001$ ).<sup>19</sup> Faktor risiko tersebut berkaitan dengan kemudahan dari pasien untuk mendapatkan infeksi. Dengan durasi rawat inap yang lama, riwayat tindakan intensif, dan transfusi darah akan mempermudah infeksi dari *Pseudomonas aeruginosa*. Hal ini dapat menjadi rekomendasi terkait strategi untuk dapat menurunkan kejadian infeksi dan mutasi dari *Pseudomonas aeruginosa*, khususnya pada kelompok yang terpapar faktor risiko sebagaimana yang telah dijelaskan di atas.<sup>20</sup> Selain itu, beberapa faktor protektif juga dilaporkan. Sebagian besar dari faktor protektif tersebut dikaitkan dengan peningkatan imunitas tubuh dan sanitasi untuk mencegah infeksi meluas dan mencegah terjadinya resistensi antibiotik.<sup>21–23</sup> Faktor protektif yang dilaporkan, termasuk bayi yang lahir dengan berat badan  $\geq 2,500$  g (OR = 0.278, 95% CI 0.122–0.635,  $p = 0.001$ ) dan bayi yang mendapatkan ASI (OR = 0.362, 95% CI 0.168–0.777,  $p = 0.009$ ).<sup>19</sup>

Identifikasi dari *strain* dan gen yang terkait dengan resistensi antibiotik ini tentunya sangat penting. Selain memberikan gambaran terkait pola bakteri, hal ini juga dapat menjadi

dasar dalam menentukan terapi yang sesuai untuk pasien. Gen bla-NDM-1 bertanggung jawab dalam resistensi antibiotik melalui beberapa tahapan mekanisme.<sup>24</sup> Gen bla-NDM-1 diketahui memiliki fungsi dalam mengekspresikan enzim New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1). Enzim NDM-1 merupakan enzim yang berperan dalam resisten antibiotik. NDM-1 termasuk dalam keluarga metallo- $\beta$ -laktamase (MBL) kelas B, yang mengandung  $Zn^{2+}$  dan kation divalen lainnya sebagai kofaktor. Jenis enzim ini menonaktifkan hampir semua kelas antibiotik  $\beta$ -laktam, termasuk karbapenem, dengan mengkatalisis pembelahan hidrolitik ikatan substrat substrat sehingga berperan sebagai karbapenemase sebagai subgrup dari *beta-lactamase*.<sup>25,26</sup> Beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa bakteri gen NDM-1 ditemukan lebih baik dalam menonaktifkan antibiotik  $\beta$ -laktam dibandingkan jenis MBL yang diketahui. Oleh karena itu, untuk mengembangkan antibiotik yang dapat melawan munculnya patogen positif NDM-1, mekanisme katalitik NDM-1 terus dikembangkan. Dalam proses penyebarannya, pada umumnya, sebagian besar gen MBL, termasuk NDM-1, dibawa oleh *cassette* gen yang tersisip pada integron. Integron tersebut menyimpan *cassette* gen tambahan yang bertujuan untuk membawa faktor-faktor yang mengarahkan terjadinya resistensi terhadap antibiotik lainnya selain karbapenem.<sup>27</sup>

Pada tahun 2017, WHO menetapkan resistensi *carbapenem* sebagai salah satu prioritas tertinggi dalam penanganan penyakit infeksi. Sehingga upaya untuk mengevaluasi frekuensi dari kasus resistensi, deteksi dari *etallo- $\beta$ -Lactamases* dan  *$\beta$ -lactamases*, serta karakterisasi dan laporan molekuler dari blaNDM-1 pada *P. aeruginosa* terus dilakukan.<sup>14</sup> Penelitian sebelumnya oleh Rad, dkk (2020) menunjukkan bahwa dari 70 sampel klinis yang diisolasi pada tahun 2019–2020 ditemukan sebanyak 67.1% isolat mengalami resistensi meropenem dan 65.7% resisten terhadap imipenem, serta 35.7% resisten terhadap *piperacillin/tazobactam*. Dari hasil tersebut, dilakukan penelusuran terhadap karakteristik genetik bakteri dan ditemukan ekspresi

dari blaNDM-1 sebesar 21.4% dari keseluruhan sampel. Selain itu, ekspresi dari beberapa gen lain seperti blaIMP (7.1%) dan blaVIM (2.9%) juga dilaporkan pada sampel dewasa dan anak-anak. Ekspresi dari gen tersebut menyebabkan pembentukan protein spesifik untuk dapat menghambat dan menghancurkan proses kerja yang diinisiasi oleh antibiotik, khususnya golongan *B-lactam* sehingga membatasi pilihan klinisi untuk memberikan terapi.<sup>28</sup> Penelitian ini masih terbatas dalam jumlah sampel dan jumlah gen yang dideteksi pada *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memperbaiki kekurangan tersebut.

## KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa keberadaan gen bla-NDM-1 pada isolat klinis *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap *carbapenem* di RSUP Prof. dr. I G.N.G. Ngoerah, Denpasar adalah sebesar 83,33%.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan No: 2250/UN14.2.2.VII.14/LT/2023.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam publikasi penelitian ini.

## PENDANAAN

Tidak ada bantuan dana.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi dalam penulisan penelitian dan publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 2019.
- Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded

- resistance mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009.
3. Sasmana IGAP, Halim W, Jaya NKAAS, Atmaja MAK, Ergar C, Sutedja JC, et al. Knowledge Level of COVID-19 Prevention in Banjar Gambang Communities, Seraya Village, Karangasem, Indonesia. *Althea Med J*. 2023;10(2):61–8.
  4. Raouf MR, Sayed M, Rizk HA, Hassuna NA. High incidence of MBL-mediated imipenem resistance among pseudomonas aeruginosa from surgical site infections in Egypt. *J Infect Dev Ctries*. 2018;
  5. Budayanti NS, Aisyah DN, Fatmawati NND, Tarini NMA, Kozlakidis Z, Adisasmito W. Identification and Distribution of Pathogens in a Major Tertiary Hospital of Indonesia. *Front Public Heal*. 2020;
  6. El-Mahdy R, El-Kannishy G. Virulence factors of carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa in hospital-acquired infections in Mansoura, Egypt. *Infect Drug Resist*. 2019;
  7. Dogonchi AA, Ghaemi EA, Ardebili A, Yazdansetad S, Pournajaf A. Metallo- $\beta$ -lactamase-mediated resistance among clinical carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates in northern Iran: A potential threat to clinical therapeutics. *Tzu Chi Med J*. 2018;
  8. Tarini NMA, Fatmawati NND, Mayura IPB. Detection Metallo-beta-lactamase gene IMP-1 and IMP-2 of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Sanglah Hospital Bali. *Asia Ocean Biosci Biotechnol Consort*. 2015;3(1):32–6.
  9. Zafer MM, Amin M, ElMahallawy H, Ashour MSED, AlAgamy M. First report of NDM-1-producing Pseudomonas aeruginosa in Egypt. *Int J Infect Dis*. 2014;
  10. Wei WJ, Yang HF, Ye Y, Li J Bin. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-mediated carbapenem resistance: Origin, diagnosis, treatment and public health concern. *Chinese Medical Journal*. 2015.
  11. Khuntayaporn P, Yamprayoonswat W, Yasawong M, Chomnawang MT. Dissemination of carbapenem-resistance among multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa carrying metallo-beta-lactamase genes, including the novel blaIMP-65 gene in Thailand. *Infect Chemother*. 2019;
  12. Teo JWP, La M Van, Jureen R, Lin RTP. Emergence of a New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1-producing Pseudomonas aeruginosa in Singapore. *Emerging Microbes and Infections*. 2015.
  13. Shanthi M, Sekar U, Kamalanathan A, Sekar B. Detection of New Delhi metallo beta lactamase-1 (NDM-1) carbapenemase in Pseudomonas aeruginosa in a single centre in southern India. *Indian J Med Res*. 2014;
  14. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):1–12.
  15. Ismail SJ, Mahmood SS. First detection of new delhi metallo- $\beta$ -lactamases variants (NDM-1, NDM-2) among pseudomonas aeruginosa isolated from iraqi hospitals. *Iran J Microbiol*. 2018;
  16. Febriana A, Widodo AD, Arfijanto MV. Prevalence and susceptibility profile of carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa (CRPA) at Dr. Soetomo Public Hospital, Surabaya, from January to December 2021. *Bali Med J*. 2023;12(1):571–6.
  17. Abdeta A, Negeri AA, Beyene D, Adamu E, Fekede E, Fentaw S, et al. Prevalence and Trends of Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter Species Isolated from Clinical Specimens at the Ethiopian Public Health Institute, Addis Ababa, Ethiopia: A Retrospective Analysis. *Infect Drug Resist*. 2023;16(March):1381–90.
  18. Salm F, Deja M, Gastmeier P, Kola A, Hansen S, Behnke M, et al. Prolonged outbreak of clonal MDR Pseudomonas aeruginosa on an intensive care unit: Contaminated sinks and contamination of ultra-filtrate bags as possible route of transmission. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;
  19. Huang W, Wei X, Xu G, Zhang X, Wang X. Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infections in critically ill children: Prevalence, risk factors, and impact on outcome in a large tertiary pediatric hospital of China. *Front Public Heal*. 2023;11.
  20. Sadeva IGKA, Wulandari PA, Prasetyo AV, Wahyuntika LPN, Rahadi PNK, Sasmana IGAP, et al. Analysis of anti-quorum-sensing and antibiofilm activity by pomelo peel extract (*Citrus maxima*) on multidrug-resistance Pseudomonas aeruginosa. *Biomed*. 2022;12(4):20–33.
  21. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):1–14.
  22. Merchant S, Proudfoot EM, Quadri HN, McElroy HJ, Wright WR, Gupta A, et al. Risk factors for Pseudomonas aeruginosa infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;14:33–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005>
  23. Johnston CJC, Smyth DJ, Dresser DW, Maizels RM. TGF- $\beta$  in tolerance, development and regulation of immunity. *Cell Immunol*. 2016;299:14–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.10.006>
  24. Fomda BA, Khan A, Zahoor D. NDM-1 (New Delhi metallo beta lactamase-1) producing gram-negative bacilli: Emergence & clinical implications. *Indian J Med Res*. 2014;140(November):672–8.
  25. Wuisan C, Rampengan SH, Korompis M. Factors related to the implementation of universal precautions by nurses in the inpatient unit (IRINA F) Prof. Dr. R. D. Kandou Central General Hospital Manado. *Bali Med J*. 2017;6(1):68.
  26. Tandio DA, Manuaba AP. Safety Procedure for Biosafety and Controlling a Communicable Disease: Streptococcus Suis. *Bali Med J*. 2016;5(2):74.
  27. Li T, Wang Q, Chen F, Li X, Luo S, Fang H, et al. Biochemical Characteristics of New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-1 Show Unexpected Difference to Other MBLs. *PLoS One*. 2013;8(4):1–5.
  28. Rad ZR, Rad ZR, Goudarzi H, Goudarzi M, Alizade H, Hematian A, et al. Detection of New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase-1 among Pseudomonas aeruginosa isolated from adult and Pediatric patients in Iranian hospitals. *Gene Reports*. 2021;23(March):101152. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101152>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution