

# Aplikasi *Antimicrobial Susceptibility Test* (AST) dalam Mendeteksi *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE): Sebuah Tinjauan Sistematis

Thania Yasmin,\* Yusuf Ari Mashuri,\*\*  
Maryani,\*\*\* Tri Nugraha Susilawati\*\*\*

\*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

\*\*Laboratorium Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

\*\*\*Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

## Abstrak

**Pendahuluan:** Indonesia merupakan negara dengan prevalensi *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE) tertinggi di Asia. Hal tersebut menunjukkan pentingnya menemukan dan menanggulangi kasus CRE sedini mungkin. Telaah sistematis ini bertujuan untuk menyajikan hasil penelitian terkini tentang prevalensi CRE secara global, aplikasi *antimicrobial susceptibility test* (AST) dalam mendeteksi CRE, dan metode deteksi *carbapenemase-producing* (CP-CRE).

**Metode:** Tinjauan sistematis dilakukan pada artikel ilmiah berbahasa Inggris yang diterbitkan di PubMed®, Science Direct®, dan Scopus® dari Januari 2018 hingga Februari 2022. Kriteria inklusi adalah studi yang melakukan pemeriksaan CRE dengan sampel yang berasal dari manusia dan kata kunci pencarian adalah 'antimicrobial susceptibility test' OR 'microbial sensitivity test' OR 'antimicrobial susceptibility breakpoint determination' AND 'carbapenem-resistant Enterobacteriaceae' OR 'carbapenemase-producing Enterobacteriaceae'. Tahapan selanjutnya dilakukan sesuai dengan pedoman *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA).

**Hasil:** Hasil pencarian dan alur seleksi menghasilkan 11 artikel yang kemudian diekstraksi dan dianalisis. Prevalensi CRE sebesar 9,6% pada studi yang bertujuan untuk skrining kasus CRE. Deteksi CRE paling banyak dilakukan pada sampel urin dan darah dengan menggunakan metode Vitek-2® dan disk diffusion untuk mendeteksi resistensi mikroba terhadap imipenem dan meropenem.

**Kesimpulan:** Didapatkan prevalensi yang tinggi pada studi penapisan kasus CRE. Vitek-2® merupakan metode deteksi CRE yang paling sering, dan metode disk diffusion dapat menjadi alternatif apabila sumber daya terbatas. Pemeriksaan CRE dapat dilanjutkan dengan mendeteksi *carbapenemase-producing CRE* (CP-CRE) menggunakan uji genotipik, fenotipik, dan fluorogenik.

**Kata Kunci:** *Antimicrobial susceptibility test, antibiotic resistance, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, carbapenemase-producing CRE.*

## ***Application of Antimicrobial Susceptibility Testing for Detecting Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Systematic Review***

Thania Yasmin, \* Yusuf Ari Mashuri, \*\* Maryani, \*\*\*  
Tri Nugraha Susilawati\*\*\*

\*Departement of Medicine, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia

\*\*Parasitology Laboratory, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta, Indonesia

\*\*\*Laboratorium Microbiology, Faculty of Medicine, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

### ***Abstract***

**Introduction:** Indonesia has the highest prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Asia. This shows the importance of early detection and treatment of CRE cases. This systematic review presents recent studies on the global prevalence of CRE, the use of antimicrobial susceptibility test (AST) for detecting CRE, and detection methods of carbapenemase-producing CRE (CP-CRE).

**Method:** A systematic review was conducted on English scientific articles published in PubMed, Science Direct, and Scopus from January 2018 to February 2022. Inclusion criteria were studies that performed CRE examination on human samples and the keywords were 'antimicrobial susceptibility test' OR 'microbial sensitivity test' OR 'antimicrobial susceptibility breakpoint determination' AND 'carbapenem-resistant Enterobacteriaceae' OR 'carbapenemase-producing Enterobacteriaceae'. The study selection was carried out according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA).

**Result:** The literature search and study selection method resulted in a total of 11 articles for data extraction and analysis. The prevalence of CRE was 9.6% in the study that aimed for CRE screening. CRE is detected mostly by Vitek-2® in urine and blood samples showing imipenem and meropenem-resistant bacteria.

**Conclusion:** The prevalence of CRE was high in the CRE case screening study. The most common CRE detection method is Vitek-2® that could be replaced with disk diffusion method in limited resources settings. CRE detection can be followed by the detection of carbapenemase-producing CRE (CP-CRE) by using genotypic, phenotypic, and fluorogenic assays.

**Keywords:** Antimicrobial susceptibility test, antibiotic resistance, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, carbapenemase-producing CRE

## **Pendahuluan**

Antibiotik golongan karbapenem merupakan salah satu pilihan terapi pada infeksi *Enterobacteriaceae* yang resisten antibiotik. Beberapa obat golongan karbapenem yang sering digunakan dalam praktik klinis, antara lain doripenem, ertapenem, imipenem, dan meropenem.<sup>1</sup> Namun, penggunaan karbapenem yang tidak rasional dapat menyebabkan munculnya bakteri *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE). Kejadian infeksi CRE telah dilaporkan secara global dengan angka kematian yang tinggi, tetapi antibiotik yang efektif masih terbatas.<sup>2,3</sup> Kemampuan bakteri dalam menghasilkan enzim karbapenemase yang mampu menghidrolisis karbapenem merupakan mekanisme utama munculnya CRE.<sup>2,4</sup>

Studi epidemiologi di Indonesia melaporkan prevalensi CRE yang spesifik terhadap imipenem sebesar 5,8%. Hal tersebut menyebabkan Indonesia tercatat sebagai wilayah dengan prevalensi CRE tertinggi di Asia, diikuti Filipina (3,7%) dan Vietnam (3%).<sup>5</sup> Tingginya angka CRE disebabkan oleh penggunaan antibiotik yang tidak tepat dan tidak sesuai indikasi, kemudian berdampak pada peningkatan lama rawat dan biaya pengobatan pasien.<sup>6</sup> Oleh karena itu, penemuan dan penatalaksanaan kasus CRE sedini mungkin berperan penting dalam menurunkan angka kejadian CRE.

Hingga saat ini terdapat beberapa metode yang digunakan dalam mendeteksi CRE, antara lain *broth microdilution*, *disk diffusion*, *agar dilution*, *Etest*, Vitek®, Vitek-2®, dan *MicroScan WalkAway conventional pan-*

el.<sup>7</sup> Metode yang kerap digunakan di Indonesia adalah disk diffusion dan Vitek-2<sup>®</sup>.<sup>8</sup> Masing-masing metode memiliki kelebihan dan kekurangan tersendiri. Oleh sebab itu, diperlukan kajian sistematis yang membandingkan berbagai metode tersebut sehingga dapat memberikan rekomendasi bagi upaya pencegahan dan penanggulangan infeksi CRE di Indonesia. Telaah sistematis ini bertujuan untuk menyajikan hasil penelitian terkini tentang prevalensi CRE, aplikasi *antimicrobial susceptibility test* (AST) dalam mendeteksi CRE, dan metode deteksi *carbapenemase-producing* (CP)-CRE.

## Metode

Protokol telaah sistematis telah ditulis dan dirancang, serta didaftarkan ke Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Metode telaah dilakukan dengan mengikuti alur dan panduan telaah sistematis dari *preferred reporting items for systematic review and meta-analyses* (PRISMA).<sup>9</sup>

## Strategi Pencarian

Perumusan kata kunci dimulai dengan pengindeksan berdasarkan istilah *medical subject headings* (MeSH), antara lain “*antimicrobial susceptibility test*” dan “*carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*”. Tahap selanjutnya, penulis melakukan pencarian artikel berbahasa Inggris yang dipublikasikan di PubMed<sup>®</sup>, Science Direct<sup>®</sup>, dan Scopus<sup>®</sup> dalam kurun waktu Januari 2018 sampai Februari 2022 dengan menggunakan kata kunci pencarian sebagai berikut: “*antimicrobial susceptibility test*” OR “*microbial sensitivity test*” OR “*antimicrobial susceptibility breakpoint determination*” AND “*carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*” OR “*carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*” pada masing-masing basis data. Setelah didapatkan artikel yang dicari dengan kata kunci tersebut, tahap selanjutnya adalah seleksi studi tanpa dilakukan penelusuran sekunder (*secondary searching*).

## Seleksi Studi

Proses seleksi dimulai dengan deduplikasi artikel, seleksi judul dan abstrak, dilanjutkan dengan seleksi naskah lengkap artikel. Seleksi dilakukan dengan melihat kesesuaian topik artikel, waktu publikasi (bulan dan tahun), dan sampel yang digunakan dalam penelitian (manusia). Jenis studi yang ditelaah hanya penelitian asli (*original article*) dan ti-

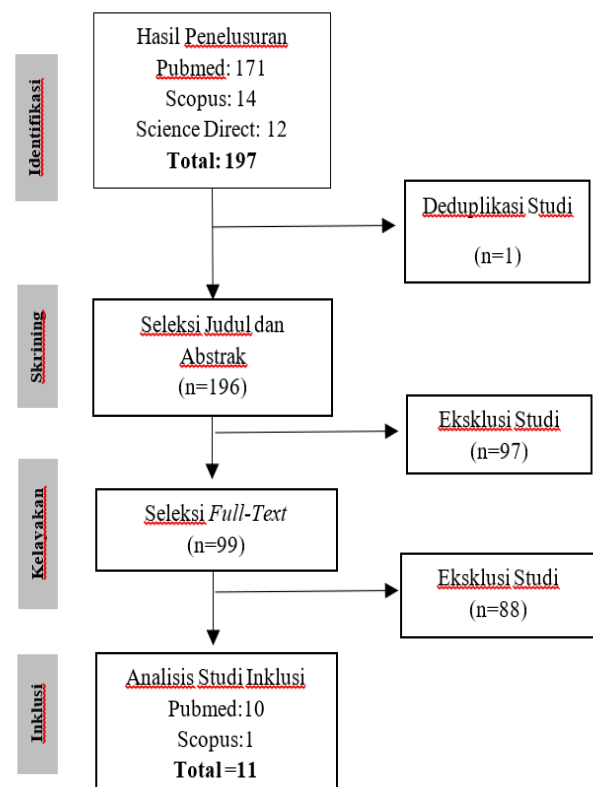
dak menyertakan laporan atau seri kasus (*case report/series*) atau tinjauan pustaka (*review article*). Naskah diseleksi oleh dua penulis, bila terdapat perbedaan pendapat maka didiskusikan dengan dua penulis lainnya.

## Ekstraksi Data

Data yang diekstraksi dari artikel meliputi tahun publikasi, lokasi penelitian, jumlah dan jenis sampel penelitian, metode pemeriksaan CRE, antibiotik yang digunakan pada AST, serta hasil pemeriksaan CRE.

## Hasil

Penelusuran artikel menghasilkan 197 studi dan tersisa 196 studi setelah melewati proses deduplikasi. Dari 196 studi tersebut diperoleh 99 studi yang judul dan abstraknya sesuai dengan kriteria inklusi. Kemudian dilanjutkan dengan penilaian naskah lengkap dan didapatkan sebelas studi yang memenuhi kriteria (Gambar 1).



Gambar 1. Alur Seleksi Studi

Dari sebelas studi yang ditelaah, hampir separuh studi (45,4%), yaitu Sri Lanka, Singapura, China, dan Korea Selatan.<sup>10-14</sup> Lokasi studi pada umumnya dilakukan di rumah sakit umum, tiga studi dilakukan di rumah sakit pendidikan dan dua studi dilaku-

kan di laboratorium universitas. Berdasarkan tujuan studi yang ditelaah, prevalensi CRE didapatkan sebesar 9,6% pada studi skrining kasus CRE.<sup>11</sup> Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan prevalensi CRE di Asia yang berkisar pada 1-5,8%.<sup>5</sup> Sedangkan studi-studi lain yang bertujuan mendeteksi CP-CRE menunjukkan prevalensi CRE yang lebih bervariasi, yakni mulai dari 3,8% hingga 100%.<sup>10,12-20</sup>

Mayoritas sampel berasal dari urin (27,2%) dan darah (27,2%). Sebagian kecil sampel berasal dari usap dubur, sekret trakea, ujung kateter, cairan asites, usap luka, tinja, sputum, selang endotrakeal, usap vagina, cairan peritoneal, cairan purulen prapankreas, dan abses perianal. Antibiotik yang paling sering digunakan dalam mendeteksi CRE adalah imipenem dan meropenem.

Dari sembilan studi yang mencantumkan metode AST, Vitek-2<sup>®</sup> adalah metode yang paling sering digunakan untuk mengidentifikasi CRE (n=5), kemudian diikuti *disk diffusion* (n=3).<sup>10,11,13,14,16-20</sup> Sementara itu, dua studi lainnya hanya mencantumkan jumlah kasus positif CRE tanpa menyebutkan metode AST yang digunakan dalam mendeteksi CRE.<sup>12,15</sup> Kelima studi tersebut kebanyakan mendeteksi *carbapenemase-producing* CRE (CP-CRE) dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR) dan carba *Nordmann-Poirel* (carba NP) (Tabel 1).

## Diskusi

Deteksi CRE dilakukan dengan beberapa tahapan, yaitu dimulai dari pengambilan sampel, kemudian identifikasi mikroba, lalu memastikan apakah mikroba tersebut dalam famili *Enterobacteriaceae*, kemudian dilanjutkan dengan AST untuk melihat apakah isolat resisten atau rentan terhadap karbapenem. Setelah itu, dilakukan identifikasi apakah koloni CRE dapat menghasilkan karbapenemase serta karakterisasi gen penghasil karbapenemase tersebut.<sup>21-23</sup>

Hasil telaah sistematis menunjukkan bahwa Vitek-2<sup>®</sup> dan *disk diffusion* merupakan metode AST yang sering digunakan dalam mendeteksi CRE hingga saat ini. Kedua metode AST tersebut digunakan pada studi yang berasal dari berbagai negara yakni Sri Lanka, China, Singapura, Saudi Arabia, Etiopia, dan Italia. Vitek-2<sup>®</sup> lebih sering digunakan daripada *disk diffusion* karena dapat melakukan dua pemeriksaan sekaligus, yaitu identifikasi bakteri dan AST.<sup>24</sup> Walaupun *disk diffusion* tidak dapat melakukan kedua pemer-

iksaan sekaligus, metode ini masih dilakukan karena murah dan fleksibel.<sup>25</sup> Perbedaan kedua metode terlihat pada hasil yang digunakan untuk dilanjutkan ke tahap deteksi CP-CRE. Pada metode *disk diffusion* digunakan hasil yang *non-susceptible* dan resisten, sedangkan pada Vitek-2<sup>®</sup> hanya sampel yang resisten terhadap karbapenem yang akan digunakan dalam mendeteksi CP-CRE. Khan, et al<sup>20</sup> menganjurkan untuk menggunakan kedua metode AST secara berurutan, yakni metode pertama menggunakan *disk diffusion*, lalu apabila hasil *non-susceptible* dan resisten dilanjutkan dengan Vitek-2<sup>®</sup> dan deteksi CP-CRE.

Seluruh studi yang ditelaah melanjutkan pemeriksaan untuk mendeteksi produksi karbapenemase. Metode deteksi CP-CRE yang digunakan pada studi tersebut bergantung pada tujuan pemeriksaan. Secara umum, studi lanjutan dapat dilakukan untuk melihat produksi karbapenemase dan/ atau menganalisis gen penghasil karbapenemase.<sup>15</sup> Hal tersebut berkaitan dengan tujuan penelitian tersebut, apakah tentang epidemiologi, perbandingan metode deteksi, deteksi faktor risiko dan kejadian resistensi pada terapi CRE.<sup>12-14</sup> Salah satu hal yang mendasari banyaknya ditemukan studi yang berfokus pada CP-CRE adalah luaran klinis yang lebih buruk pada pasien CP-CRE dibandingkan pasien non-CP-CRE.<sup>26</sup>

Metode fenotipik yang digunakan pada studi inklusi dalam mendeteksi produksi karbapenemase adalah *modified hodge test* (MHT), *modified carbapenem inactivation method* (mCIM), *carba Nordmann-Poirel* (Carba NP), *Carba NP-direct*, *fluorogenic assay*, *simplified carbapenem inactivation method* (sCIM) dan *carbapenemase inhibition test* (CIT), serta *culture-based method*. Meskipun *fluorogenic assay* jarang digunakan, studi terdahulu membuktikan bahwa pemeriksaan ini memperlihatkan hasil yang lebih cepat dan sensitif dari mCIM, Carba NP, dan CIT. Hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam 90 menit dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi bakteri sekaligus menguji kepekaan bakteri.<sup>10</sup>

Metode molekuler yang sering digunakan dalam mendeteksi CP-CRE adalah *polymerase chain reaction* (PCR), *multilocus sequence typing* (MLST), GeneXpert Carba-Rapid, dan *whole genome sequencing* (WGS). Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) merekomendasikan Carba NP, mCIM, eCIM, dan *molecular assay* sebagai metode deteksi bakteri penghasil karbapenemase dalam koloni CP-CRE. Mayoritas studi menggunakan PCR, Carba NP, dan mCIM dalam mendeteksi CP-CRE. PCR merupakan

Tabel 1. Ekstraksi Data Studi

Penulis, (Tahun, Negara)	Lokasi Penelitian	Total dan Asal Sampel	Deteksi CRE	Deteksi CP-CRE	Target Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
Firmo, et al (2019, Brazil)	Rumah sakit tipe III	29 isolat <i>Enterobacter aerogenes</i> (15 dari usap dubur, 7 dari darah, 3 dari urin, 2 dari sekret trakea, 1 dari ujung kateter, dan 1 dari cairan asites)	Tidak tertera	PCR	PCR: melihat karakter gen AMEs pada koloni <i>Enterobacter aerogenes</i> yang menghasilkan gen <i>Klebsiella producing carbapenemase</i>	27/29 (93%) isolat resisten terhadap imipenem
Kumudunie, et al (2021, Sri Lanka)	Laboratorium universitas	177 isolat klinis <i>Enterobacteriaceae</i>	Tidak tertera	MHT, mCIM, Carba NP, dan Carba NP-direct	Membandingkan metode MHT, mCIM, Carba NP, dan Carba NP-direct dalam mendeteksi karbapenemase	57/117 (48,7%) isolate yang positif CRE (54 isolat CP-CRE, 3 isolat non-CP-CRE)
Aquino Andrade, et al (2018, Meksiko)	Rumah sakit pendidikan	7 non-klonal isolat <i>Enterobacteriaceae</i>	Phoenix <sup>®</sup> BD system	Disk method dan Carba NP	Carba-NP: melihat produksi karbapenemase PCR: melihat distribusi gen yang memproduksi karbapenemase	7 (100%) isolat terdeteksi CRE dan seluruh isolat tersebut merupakan CP-CRE
Aung, et al (2021, Singapura)	Rumah sakit perawatan akut, intermediet, dan jangka panjang	237 isolat <i>Enterobacteriaceae</i>	Vitek-2 <sup>®</sup>	MLST	MLST: melihat gen resisten CP-CRE pada dua fasilitas kesehatan yang berbeda	99 (41,8%) isolat terdeteksi CRE dengan 64 (64,6%) isolat merupakan CP-CRE
Yan, et al (2020, China)	Bangsral Intensive Care Unit (ICU) dan Hemapoetic Stem Cell Transplantation (HSCT) di rumah sakit pendidikan	113 pasien ICU dan 37 pasien HSCT berasal dari usap dubur	Vitek-2 <sup>®</sup>	GeneXpert Carba-Rapid, PCR, Carba NP dan sCIM	Carba NP dan sCIM: mengidentifikasi karbapenemase GeneXpert Carba-R dan PCR: mencari gen resisten CP-CRE	26 strain dari 25 (16,7%) pasien terdeteksi CRE dan semua strain positif CRE merupakan CP-CRE
Kumudunie, et al (2020, Sri Lanka)	Rumah sakit tipe III	593 isolat <i>Enterobacteriaceae</i> , mayoritas sampel berasal dari urin dan nanah/usap luka	Disk diffusion method	mCIM dan PCR	mCIM: melihat produksi karbapenemase PCR: melihat gen resisten CP-CRE	57 (9,6%) isolat terdeteksi CRE dengan 94,7% merupakan CP-CRE
Kim, et al (2020, Korea)	Beberapa rumah sakit dan laboratorium universitas	217 isolat <i>Enterobacteriaceae</i>	Vitek-2 <sup>®</sup>	Fluorogenic assays, mCIM, Carba NP, dan CIT	Rapid Fluorogenic assays: pemeriksaan terbaru yang akan dibandingkan dengan mCIM, Carba NP, dan CIT	Total 108 (49,7%) isolat terdeteksi CRE dengan 60 isolat CP-CRE dan 48 isolat non-CP-CRE

Tabel 1. Ekstraksi Data Studi

Penulis, (Tahun, Negara)	Lokasi Penelitian	Total dan Asal Sampel	Deteksi	Deteksi CP-CRE	Target Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan
Decraene, et al (2018, Inggris)	Rumah sakit pendidikan	Isolat yang berasal dari 7239 pasien	<i>Culture-based method</i>	PCR	PCR: melakukan analisis gen dalam deteksi KPC dalam koloni <i>E. coli</i>	272 (3,8%) pasien positif CRE, 83% di antaranya merupakan CP-CRE
Khan, et al (2019, Saudi Arabia)	Rumah sakit tipe II	120 isolat <i>Enterobacteriaceae</i> (24 isolat dari darah, 23 isolat dari pus, 5 isolat dari tinja, 53 isolat dari urin, 12 isolat dari sputum, 1 isolat dari selang endotrakeal, 1 isolat dari usap vagina, dan 1 isolat dari cairan peritoneal)	<i>Disk diffusion</i> dan Vitek-2®	PCR	AST: <i>Disk diffusion</i> dan Vitek-2® Deteksi CP-CRE: PCR	26 (21,7%) isolat terdeteksi CRE dengan 21 diantaranya merupakan CP-CRE
Tadesse, et al (2022, Etiopia)	Rumah sakit tipe III	100 isolat <i>Enterobacteriaceae</i> (24 isolat dari darah, 23 isolat dari nanah/luka, 5 isolat dari tinja, 53 isolat dari urin, 12 isolat dari dahak, 1 isolat dari selang endotrakeal, 1 isolat dari usap vagina dan 1 isolat dari cairan peritoneum)	<i>Kirby-bauer disk diffusion</i>	mCIM	mCIM: mendeteksi <i>carbapenemase production</i>	8 (8%) isolat terdeteksi CRE, 6 (6%) isolate terdeteksi CP-CRE
Corbellini, et al (2022, Italia)	Rumah sakit pendidikan	3 isolat (1 isolat dari cairan nanah peripankreas, 1 isolat dari darah dan 1 isolat dari abses perianal)	Vitek-2®	Carba NP dan WGS	Carba NP mendeteksi CP-CRE; WGS melihat karakteristik genomik pada CP-CRE	3 (100%) pasien yang dilakukan skrining, terdeteksi CRE dan merupakan CP-CRE

**Keterangan:** AMEs, aminoglycoside modifying enzymes; BD, Becton Dickinson; Carba NP, carba Nordmann-Poirel; CIT, carbapenemase inhibition test; CP-CRE, carbapenemase-producing-carbapenem-resistant enterobacteriaceae; CRE, carbapenem-resistant enterobacteriaceae; mCIM, modified carbapenem inactivation method; MHT, modified hodge test; MLST, multilocus sequence typing; PCR, polymerase chain reaction; sCIM, simplified carbapenem inactivation method; WGS, whole genome sequencing.

metode baku emas dalam mengidentifikasi bakteri penghasil karbapenemase.<sup>27</sup> Selain dapat mendeteksi CP-CRE, PCR juga dapat menampilkan gen resisten pembawa sifat tersebut. Hal ini berbeda dengan metode fenotipik yang sebatas menentukan suatu sampel menghasilkan karbapenemase atau tidak. Sebagai contoh, pemeriksaan carba-NP menunjukkan hasil perubahan warna dari merah ke kuning apabila sampel tersebut merupakan CP-CRE, sedangkan mCIM mengidentifikasi CP-CRE bila zona inhibisi menunjukkan diameter >15 mm.<sup>12</sup>

Antibiotik golongan karbapenem yang sering digunakan dalam mendeteksi CRE ada-

lah imipenem dan meropenem, sesuai dengan penelitian terdahulu di Indonesia.<sup>28</sup> Dari studi yang ditelaah, kasus positif CRE paling tinggi ditemukan pada sampel yang berasal dari urin dan darah. Hal ini menunjukkan pasien CRE didominasi pasien dengan penyakit saluran kemih dan infeksi sistemik.<sup>21</sup> Hasil tersebut diperkuat oleh penelitian terdahulu yang menemukan sampel resisten karbapenem paling banyak berasal dari urin dan darah.<sup>29,30</sup> Berdasarkan klasifikasi gen pembawa sifat produksi karbapenemase, gen CP-CRE yang paling banyak ditemukan adalah *Klebsiella producing carbapenemase* (KPC), diikuti dengan blaOXA-48-like dan blaNDM.

Hal ini sejalan dengan penelitian multisentra untuk melihat distribusi gen penghasil karbapenemase pada *Acinetobacter baumannii* di Indonesia, yakni didapatkan tujuh gen utama, yakni blaOXA-51-like, blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-48-like, blaNDM-1, blaVIM, dan blaIMP-1.<sup>25</sup>

Artikel ini menyajikan telaah tentang hasil studi terkini, yakni lima tahun terakhir dengan mencakup berbagai *setting* penelitian yaitu rumah sakit, institut pediatri nasional, dan laboratorium universitas. Namun demikian, telaah sistematis ini masih bersifat umum guna memberikan gambaran awal sehingga belum dapat menjawab pertanyaan yang lebih spesifik terkait aplikasi AST dalam mendeteksi CRE. Pertanyaan yang lebih spesifik memerlukan penyaringan dan penilaian kualitas studi yang lebih spesifik sesuai metode *quality assessment of diagnostic accuracy studies 2* (QUADAS-2).<sup>31</sup> Selain itu, tulisan ini hanya menelaah studi yang didapatkan dari hasil penelusuran pada tiga basis tanpa *secondary searching* sehingga masih terdapat kemungkinan bias publikasi.

## Kesimpulan

Didapatkan prevalensi CRE yang tinggi pada studi skrining kasus CRE serta prevalensi CP-CRE yang bervariasi pada studi deteksi CP-CRE. Kemudian metode deteksi CRE yang paling banyak digunakan saat ini adalah Vitek-2<sup>®</sup> dan *disk diffusion*, setelah itu dapat dilanjutkan dengan skrining untuk mendeteksi CP-CRE, misalnya dengan metode PCR, carbaNP, dan mCIM sesuai dengan rekomendasi CLSI. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat angka kejadian dan beban masalah infeksi CRE dan CP-CRE secara khusus di Indonesia, serta karakteristik dan dampak CRE dan CP-CRE pada populasi rentan, seperti imunokompromais atau komorbid lainnya.

## Conflicts of Interest

Tidak ada

## Daftar Pustaka

1. Werth BJ. Carbapenems. MSD Manual Professional Version. 2020.
2. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy. *Front Microbiol.* 2019;10(August):1–12.
3. Foschi C, Gaibani P, Lombardo D, Re MC, Ambretti S. Rectal screening for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a proposed workflow. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;21:86–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.012>
4. Humphries RM, Hindler JA, Epton E, Horwich-Scholefield S, Miller LG, Mendez J, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Detection Practices in California: What Are We Missing? *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1061–7.
5. Xu Y, Gu B, Huang M, Liu H, Xu T, Xia W, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) during 2000-2012 in Asia. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):376–85.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk Terapi Antibiotik. 2011.
7. Steward CD, Mohammed JM, Swenson JM, Stocker SA, Williams PP, Gaynes RP, et al. Antimicrobial susceptibility testing of carbapenems: Multicenter validity testing and accuracy levels of five antimicrobial test methods for detecting resistance in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):351–8.
8. Brabander J de, Nelwan EJ, Limato R, Alamanda M, Mudia M, Tjoa E, et al. Bacterial culture use, etiology and antibiotic susceptibility of common bacterial infections in Indonesian hospitals in 2019. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.03.09.22272145. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/03/12/2022.03.09.22272145.abstract>
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:2021.
10. Kim HS, Kim JO, Lee JE, Park KG, Lee HK, Kim SY, et al. Performance of a novel fluorogenic assay for detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from bacterial colonies and directly from positive blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2020;58(1):1–11.
11. Kumudunie WGM, Wijesooriya LI, Namalie KD, Sunil-Chandra NP, Wijayasinghe YS. Epidemiology of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in Sri Lanka: First evidence of blaKPC harboring *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(9):1330–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.010>
12. Kumudunie WGM, Wijesooriya LI, Wijayasinghe YS. Comparison of four low-cost carbapenemase detection tests and a proposal of an algorithm for early detection of

- carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in resource-limited settings. PLoS One [Internet]. 2021;16(1 January):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245290>
13. Yan L, Sun J, Xu X, Huang S. Epidemiology and risk factors of rectal colonization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients from ICU and HSCT wards in a university hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep;9(1):155.
  14. Aung AH, Kanagasabai K, Koh J, Hon PY, Ang B, Lye D, et al. Epidemiology and transmission of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in a health care network of an acute-care hospital and its affiliated intermediate- And long-term-care facilities in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(8):1–13.
  15. Firmo EF, Cabral AB, de Oliveira ÉM, de Souza Lopes AC. Emergence of aph(3')-VI and accumulation of aminoglycoside modifying enzyme genes in KPC-2-possessing *Enterobacter aerogenes* isolates from infections and colonization in patients from Recife-PE, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:1–4.
  16. Aquino-Andrade A, Merida-Vieyra J, Arias de la Garza E, Arzate-Barbosa P, Ranero ADC. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital. *BMC Microbiol*. 2018 Apr;18(1):38.
  17. Decraene V, Phan HTT, George R, Wyllie DH, Akinremi O, Aiken Z, et al. A large, refractory nosocomial outbreak of klebsiella pneumoniae carbapenemas e-producing *Escherichia coli* demonstrates carbapenemase gene outbreaks involving sink sites require novel approaches to infection control. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12):1–12.
  18. Tadesse S, Mulu W, Genet C, Kibret M, Belete MA. Emergence of High Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Species among Patients in Northwestern Ethiopia Region. *Biomed Res Int*. 2022;2022.
  19. Corbellini S, Scaltriti E, Piccinelli G, Gurreri F, Mascherpa M, Boroni G, et al. Genomic characterisation of *Escherichia coli* isolates co-producing NDM-5 and OXA-1 from hospitalised patients with invasive infections. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2022;28:136–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.12.018>
  20. Khan MA, Mohamed AM, Faiz A, Ahmad J. Enterobacterial infection in Saudi Arabia: First record of *Klebsiella pneumoniae* with triple carbapenemase genes resistance. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(4):334–41.
  21. Oli AN, Itumo CJ, Okam PC, Ezebialu IU, Okeke KN, Ifezulike CC, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae posing a dilemma in effective healthcare delivery. *Antibiotics*. 2019;8(4):1–11.
  22. WHO. Implementation Manual to Prevent and Control The Spread of Carbapenem Resistant Organisms at The National and Health Care Facility Level: Interim Practical Manual Supporting Implementation of The Guidelines for The Prevention and Control of Carbapenem-Res; 2019.
  23. Homenta H, Julyadharna, Saharman YR, Kuntaman K, Susianti H, Santosaningsih D, et al. Molecular characterization of Clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from two tertiary care hospitals in Indonesia. *Res J Pharm Technol*. 2022;15(7):2917–22.
  24. Wrenn C. Introduction of the VITEK 2 Compact and Implementation of EUCAST Guidelines in a Microbiology Department. Dublin R Coll Surg Ireland; 2015.
  25. Coorevits L, Boelens J, Claeys G. Direct susceptibility testing by disk diffusion on clinical samples: a rapid and accurate tool for antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(6):1207–12.
  26. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the Outcomes of Patients with Carbapenemase-Producing and Non\_Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. *Infect Dis Soc Am*. 2016;5(3):248–53.
  27. Azimi L, Talebi M, Owlia P, Pourshafie MR, Najafi M, Lari ER, et al. Tracing of false negative results in phenotypic methods for identification of carbapenemase by Real-time PCR. Elsevier; 2015.
  28. Kuntaman K, Shigemura K, Osawa K, Kitagawa K, Sato K, Yamada N, et al. Occurrence and characterization of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: A collaborative study of antibiotic-resistant bacteria between Indonesia and Japan. *Int J Urol*. 2018;25(11):966–72.
  29. Lashari Y, Rochmanti M, Purba AKR, Notobroto HB, Sarassari R, Kuntaman K. The Economic Impact of Carbapenem Resistant-Non Lactose Fermenter and Enterobacteriaceae Infections on Hospital Costs in Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya, Indonesia. *Antibiotics*. 2022;11(5):1–12.
  30. Elbadawi HS, Elhag KM, Mahgoub E, Altayb HN, Ntoumi F, Elton L, et al. Detection and characterization of carbapenem resistant



Gram-negative bacilli isolates recovered from hospitalized patients at Soba University Hospital, Sudan. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):1–9.

31. Tawfik GM, Dila KAS, Mohamed MYF, Tam DNH, Kien ND, Ahmed AM, et al. A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. Vol. 47, *Tropical Medicine and Health*. BioMed Central Ltd.; 2019.

