

## PERBANDINGAN ANTARA MESIN SEMI-OTOMATIS UNTUK UJI KEPEKAAN ANTIBIOTIK KOLISTIN DENGAN *BROTH MICRODILUTION* SEBAGAI BAKU EMAS

Laela Fitriah<sup>1\*</sup>, Lili Hasanah<sup>2</sup>, Nadia Maretti<sup>3</sup>, Anis Karuniawati<sup>4</sup>

Program Studi Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia<sup>1,2,3,4</sup>

\*Corresponding Author : anis.karuniawatimk@ui.ac.id

### ABSTRAK

Kolistin merupakan salah satu antibiotik pilihan terakhir yang efektif melawan infeksi bakteri Gram-negatif yang resisten terhadap semua antibiotik. Uji kepekaan antibiotik kolistin saat ini masih menjadi tantangan, karena tidak ada metode pengujian yang terstandar. Tujuan studi ini adalah membandingkan mesin semi otomatis pengujian kepekaan antibiotik kolistin (yang diwakili oleh mesin Vitek®2) dengan *broth microdilution* (BMD) sebagai baku emas. Metode Penelusuran artikel dilakukan di tiga pangkalan data yaitu Pubmed, Wiley dan Scopus sesuai dengan pertanyaan klinis. Skrining artikel menggunakan kriteria inklusi, mengecek kelengkapan artikel, serta membaca artikel keseluruhan untuk mendapatkan artikel yang sesuai. Artikel dinilai kualitasnya berdasarkan validitas, kepentingan dan aplikabilitas. Hasil dari penelusuran didapatkan lima artikel dari database dan artikel dari google scholar tidak didapatkan artikel yang memenuhi kriteria eligibilitas. Sehingga telaah kritis dilakukan pada kelima artikel tersebut. Hasil telaah pada 3 artikel tersebut adalah *Essential agreement* (EA) < 90% dan *Categorical agreement* (CA) > 90%. Artikel lainnya menyebutkan ketidak-konsistenan hasil uji pada isolat *E. coli* dan *K. pneumoniae*. Nilai VME didapatkan pada kelima studi dianggap kurang baik pada uji kepekaan menggunakan mesin semi otomatis. Kesimpulan dari penelitian ini ialah pemeriksaan uji kepekaan kolistin dengan metode semi otomatis tidak dapat dijadikan pemeriksaan alternatif uji kepekaan kolistin karena kurang sesuai dengan hasil yang didapatkan dengan metode BMD.

**Kata kunci** : *broth microdilution*, kolistin, semi otomatis, uji kepekaan antibiotik

### ABSTRACT

Colistin is one of the last resort antibiotics that is effective against Gram-negative bacterial infections that are resistant to all antibiotics. Colistin antibiotic susceptibility testing is currently still a challenge, because there is no standardized testing method. The aim of this study was to compare a semi-automatic colistin antibiotic sensitivity testing machine (represented by the Vitek®2 machine) with *broth microdilution* (BMD) as the gold standard. Methods Article searches were carried out in three databases, namely Pubmed, Wiley and Scopus according to clinical questions. Screening articles using inclusion criteria, checking the completeness of the article, and reading the entire article to find suitable articles. Articles are assessed for quality based on validity, importance and applicability. Results From the search, five articles were found from the database and no articles from Google Scholar were found that met the eligibility criteria. So a critical review was carried out on the five articles. The results of the review of these 3 articles are *Essential agreement* (EA) < 90% dan *Categorical agreement* (CA) > 90%. Other articles mention inconsistencies in test results on isolates *E. coli* and *K. pneumoniae*. The VME values obtained in the five studies were considered poor in sensitivity tests using semi-automatic machines. The conclusion of this research is colistin sensitivity test examination with The semi-automatic method cannot be used as an alternative examination for the colistin sensitivity test because it does not match the results obtained with the BMD method.

**Keywords** : antibiotic susceptibility test, *broth microdilution*, colistin, semi automatic

### PENDAHULUAN

Infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif yang resisten terhadap semua antibiotik atau *pan drug resistant* (PDR) telah menjadi masalah global yang mengancam

kesehatan masyarakat. Bakteri seperti *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* merupakan patogen yang sering menjadi penyebab infeksi terkait pelayanan kesehatan atau *healthcare associated infections* (HAIs) yang sulit diobati. Resistensi terhadap berbagai kelas antibiotik, termasuk karbapenem, telah menyebabkan penggunaan kolistin sebagai pilihan terakhir untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif yang multiresisten (Giani et al., 2015). Kolistin (polimiksin E) adalah antibiotik polipeptida yang telah digunakan sejak tahun 1950-an. Meskipun Kolistin memiliki spektrum aktivitas yang sempit, obat ini menjadi pilihan terakhir untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yang telah resisten terhadap sebagian besar atau semua antibiotik lain yang tersedia. Mekanisme kerja kolistin adalah dengan mengganggu membran sel bakteri sehingga menyebabkan kebocoran isi sel dan kematian sel (Jayol et al., 2016).

Colistin juga merupakan antibiotik yang bergantung pada konsentrasi. Namun, target PKPD yang optimal pada antibiotik ini bervariasi dari beberapa literatur antara  $C_{max}/MIC$  dan  $AUC/MIC$ . Rekomendasi dosis colistin saat ini adalah 2,5 hingga 5 mg/kg per hari dibagi dalam 2 hingga 4 dosis telah terbukti kurang optimal menurut beberapa penelitian. Kurangnya efikasi sering dikaitkan dengan lambatnya konversi bentuk tidak aktif menjadi colistin aktif (Fadrian, 2023). Resistensi bakteri terhadap kolistin telah dilaporkan di seluruh dunia, terutama di Asia dan Eropa. Resistensi tersebut dapat disebabkan oleh mutasi kromosomal atau akuisisi gen resistensi, seperti *mcr-1*. Peningkatan prevalensi resistensi kolistin telah menjadi masalah serius, karena infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif resisten kolistin sulit diobati dan berhubungan dengan angka kematian yang tinggi. Deteksi akurat resistensi kolistin sangat penting untuk memandu penggunaan kolistin yang rasional dan mencegah terjadinya resistensi lebih lanjut. Saat ini, metode broth microdilution (BMD) dianggap sebagai baku emas (*gold standard*) untuk uji kepekaan kolistin. Metode ini memiliki beberapa keterbatasan, seperti membutuhkan waktu yang lama (24-48 jam), memerlukan keahlian teknis, dan memiliki variabilitas laboratorium yang tinggi (Kidd et al., 2017).

Untuk mengatasi keterbatasan metode BMD dalam pengujian kepekaan kolistin, berbagai metode alternatif telah dikembangkan, seperti *gradient concentration*, agar dilusi, mesin semi otomatis dan penggunaan medium berbasis kromogenik (J. Lellouche et al., 2019). Mengingat kolistin tidak bisa diuji menggunakan metode difusi cakram, maka salah satu pilihan metode yang dapat dilakukan secara rutin adalah menggunakan mesin semi otomatis, yang telah banyak digunakan di negara berkembang (Surbhi Khurana et al., 2020). Seorang pasien bernama B, laki-laki berusia 65 tahun dirujuk dari rumah sakit tipe C dengan diagnosis sepsis. Dokter mencurigai sepsis yang dialami pasien disebabkan oleh infeksi bakteri, sehingga kemudian dilakukan pengambilan spesimen darah untuk pemeriksaan kultur. Keesokan harinya botol kultur darah menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri dan hasil identifikasi kultur darah tersebut menggunakan MALDI-TOF adalah *Klebsiella pneumoniae*. Hasil uji kepekaan *K.pneumoniae* terhadap antibiotik yang diperoleh pada hari ketiga menunjukkan bahwa bakteri resisten terhadap semua antibiotik (*pan-drugs resistance*, PDR).

Dokter mempertimbangkan untuk segera memulai terapi kolistin sebagai antibiotik pilihan terakhir pada kasus dengan infeksi oleh bakteri PDR. Karena kekhawatiran dokter bahwa *K. pneumoniae* kemungkinan resisten terhadap kolistin, sehingga pengobatan yang diberikan akan sia-sia dan dapat menimbulkan risiko efek samping yang berat bagi pasien, maka dokter meminta laboratorium mikrobiologi klinik melakukan uji kepekaan bakteri terhadap kolistin. Laboratorium mikrobiologi di rumah sakit pada umumnya memiliki mesin semi otomatis untuk mengidentifikasi mikroba dan menguji kepekaannya terhadap antibiotik. Permintaan dokter untuk menguji kepekaan bakteri terhadap kolistin menyebabkan dokter

spesialis mikrobiologi klinik harus menyampaikan kepada dokter tersebut bahwa pengujian kolistin seharusnya dilakukan menggunakan *broth macro/micro-dilution* (BMD) sebagai satu-satunya metode yang direkomendasi. Salah satu tugas dokter spesialis mikrobiologi adalah memberi informasi tentang keakuratan metode pemeriksaan sehingga interpretasi hasil dapat membantu klinisi dalam menentukan tata laksana pasien.

Tujuan studi ini adalah untuk membandingkan kinerja mesin semi-otomatis dengan BMD sebagai baku emas dalam uji kepekaan kolistin pada isolat bakteri Gram-negatif resisten yang diperoleh dari berbagai spesimen klinis. Penelitian ini akan mengevaluasi sensitivitas, spesifisitas, dan nilai kesepakatan antara kedua metode. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah tentang keakuratan agar dilusi sebagai metode alternatif yang cepat dan andal untuk deteksi resistensi kolistin di laboratorium klinik. Studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang signifikan dalam upaya mengatasi tantangan deteksi resistensi kolistin, serta menginformasikan praktik klinis yang lebih baik dalam penggunaan kolistin. Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi laboratorium klinik untuk memilih metode uji kepekaan kolistin yang cepat, akurat, dan mudah diimplementasikan dalam pengendalian resistensi antibiotik.

## METODE

### Kriteria Eligibilitas

Studi yang akan dimasukkan dalam tinjauan sistematis harus memenuhi kriteria kelayakan, yaitu jenis studi adalah studi diagnostik yang membandingkan Vitek®2 dengan BMD sebagai *gold standard* dalam mendeteksi resistensi kolistin; populasi adalah bakteri Gram-negatif; luaran adalah nilai sensitivitas, spesifisitas dan nilai kesepakatan (*essential agreement* dan *categorical agreement*). Artikel yang dipilih adalah artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu studi diagnostik dengan desain penelitian *systematic review*, meta analisis, kohort atau potong lintang yang sudah dipublikasi; artikel dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia: tahun publikasi jurnal setidaknya 5 tahun terakhir, pemeriksaan uji kepekaan dilakukan dengan metode Vitek®2 yang dibandingkan dengan BMD; luarannya adalah akurasi metode Vitek®2 sebagai alternatif metode pemeriksaan uji kepekaan kolistin. Sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak dapat diunduh secara lengkap.

### Strategi dan Hasil Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan pada *database* elektronik utama, yaitu PubMed, Wiley, dan Scopus. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci terkait dengan *colistin*, kolistin, antibiotic susceptibility test, uji kepekaan antibiotik, *semi automatic*, semi otomatis, *broth microdilution*. Contoh strategi pencarian yang akan digunakan adalah (Vitek®2) AND (*broth microdilution*) AND (colistin OR polymixin E) AND (*drug susceptibility test*). Selain itu, referensi dari artikel yang relevan juga akan diperiksa melalui *handsearching* pada *google scholar* untuk mengidentifikasi studi tambahan yang mungkin terlewat dalam pencarian elektronik.

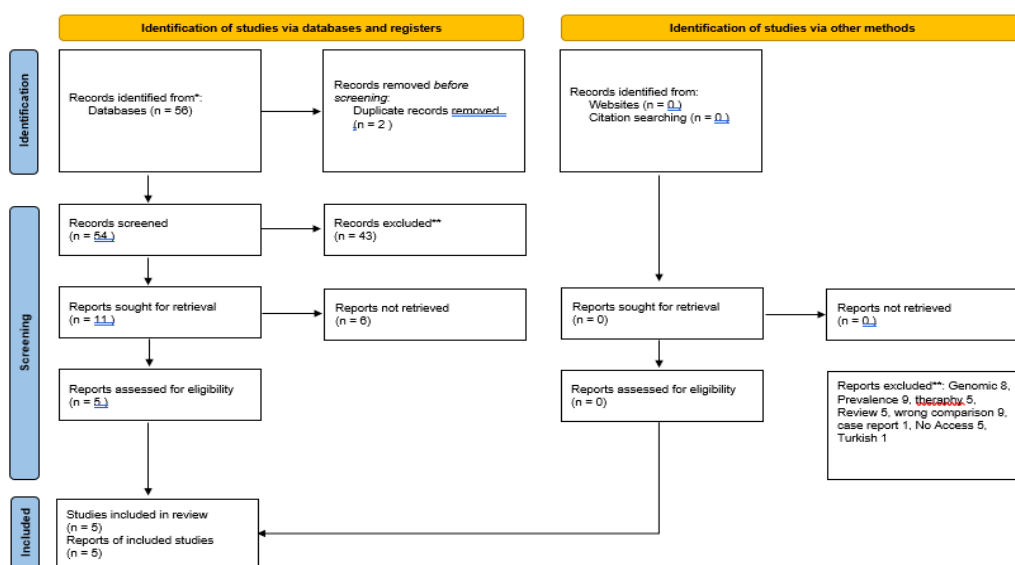
## HASIL

Hasil penelusuran artikel dari tiga sumber yang berbeda dilakukan skrining secara bertahap sesuai diagram alur (gambar 1). Skrining pertama adalah dengan mengeksklusi artikel ganda yang ditemukan dari strategi pencarian yang berbeda. Skrining kedua dilakukan berdasarkan judul dan abstrak menggunakan kriteria inklusi, ditelaah oleh keempat peneliti, dan dilakukan pengecekan ketersediaan artikel secara lengkap. Setelah artikel dibaca secara lengkap, dipilih 5 artikel yang sesuai untuk menjawab pertanyaan klinis.

**Tabel 1. Metode dan Hasil Strategi Penelusuran Artikel**

| Database | Strategi pemilihan artikel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Hasil Pencarian | Artikel Yang Dipilih |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Pubmed   | ("Vitek®2"[All Fields] AND (("broth"[All Fields] OR "broths"[All Fields]) AND ("microdilution"[All Fields] OR "microdilutions"[All Fields])) AND ("colistin"[MeSH Terms] OR "colistin"[All Fields] OR "colistine"[All Fields] OR "colistins"[All Fields]) AND ("drug"[All Fields] AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "susceptibilities"[All Fields] OR "susceptibility"[All Fields] OR "susceptible"[All Fields] OR "susceptibles"[All Fields] OR "susceptive"[All Fields] OR "susceptivity"[All Fields])) AND ("research design"[MeSH Terms] OR ("research"[All Fields] AND "design"[All Fields]) OR "research design"[All Fields] OR "test"[All Fields]))) AND (2019:2024[pdat]) | 13              | 2                    |
| Wiley    | [All: Vitek®2] AND [All: broth microdilution] AND [Publication Title: colistin] AND [All: drug susceptibility test]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 19              | 0                    |
| Scopus   | ( TITLE-ABS-KEY (Vitek®2) AND TITLE-ABS-KEY ( broth AND microdilution ) AND TITLE-ABS-KEY ( colistin ) AND TITLE-ABS-KEY ( drug AND susceptibility AND test ) ) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2025 AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 17              | 3                    |

Pada 6 (enam) artikel yang telah didapatkan, terdapat 5 (lima) studi yang dilakukan dengan desain potong lintang dengan tujuan mengevaluasi kinerja beberapa metode seperti Rapid Polymyxin™ NP, UMIC, colistin E-test MIC, Vitek®2, BD Phoenix, MicroScan WalkAway, Micronaut-S yang akan dibandingkan dengan pemeriksaan BMD. Isolat yang diperiksa umumnya bakteri batang Gram negatif yang sering menjadi patogen penyakit infeksi, seperti *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Parameter yang diukur pada pilihan artikel ini umumnya sama, yaitu *major error* (ME), *very major error* (VME), *essential agreement* (EA), dan *categorical agreement* (CA). Dengan metode pengerjaan yang serupa, kami menyimpulkan bahwa 5 (lima) studi tersebut dapat digunakan untuk menjawab pertanyaan klinis diatas. Hasil dari telaah kritis yang dilakukan untuk lima studi tersebut dapat dilihat pada tabel 3.

**Gambar 1. Prisma Flowchart's**

### Telaah Kritis

Telaah kritis dilakukan menggunakan *Oxford CEBM diagnostic tools* untuk studi diagnostik potong lintang dan *Oxford CEBM systematic review tools* untuk studi *systematic review/meta-analysis*. Beberapa studi tersebut kemudian dinilai berdasarkan *level of evidence* menggunakan *OCEBM Levels of Evidence Working Group "The Oxford 2011 Levels of Evidence"*.

**Tabel 1. Karakteristik Artikel yang Digunakan Dalam Studi Ini**

| Penulis                 | N. Pfennigwerth, dkk                                                                                                                                                                                                                                                           | Qi Zhang, dkk                                                                                                                                                                                                                                                            | Sara L. Asser, dkk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Chand Wattal, dkk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Surojit Das, dkk                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Judul artikel           | <i>Evaluation of six commercial products for colistin susceptibility testing in Enterobacteriales</i>                                                                                                                                                                          | <i>Evaluation of Commercial Products for Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for mcr-Positive and Negative Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in China</i>                                                                                           | <i>Colistin Susceptibility Testing Methods for Carbapenem Resistant Acinetobacter baumannii, A Comparative Study</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <i>Performance of Three Commercial Assays for Colistin Susceptibility in Clinical Isolates and Mcr-1 Carrying Reference Strain</i>                                                                                                                                                                                                                        | <i>Colistin Susceptibility Testing of Gram-Negative Bacilli: Better Performance of Vitek®2 System than E-Test Compared to Broth Microdilution Method as the Gold Standard Test</i> |
| Negara, tahun publikasi | Germany, 2019                                                                                                                                                                                                                                                                  | China, 2023                                                                                                                                                                                                                                                              | Egypt, 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | India, 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | India, 2020                                                                                                                                                                        |
| Desain studi            | Potong lintang                                                                                                                                                                                                                                                                 | Potong lintang                                                                                                                                                                                                                                                           | Potong lintang                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Potong lintang                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Potong lintang                                                                                                                                                                     |
| PICO                    | P: 325 <i>carbapenemase-producing Enterobacteriales</i><br>I: Vitek®2, BD Phoenix, MicroScan WalkAway, Etest<br>C: <i>Broth microdilution</i><br>O: membandingkan enam produk komersial yang banyak dijual untuk pengujian kepekaan colistin di Eropa dibandingkan dengan BMD. | P: 132 <i>E. coli</i> and 83 <i>K. pneumoniae</i> strain<br>MCR 1 dan MCR 8 positif<br>I: Vitek®2 and Phoenix M50<br>C: <i>Broth microdilution</i><br>O: evaluasi kinerja lima produk komersial yang tersebar luas untuk uji kepekaan colistin dan polimiksin B di Cina. | P: 40 <i>Carbapenem non-susceptible Acinetobacter baumannii</i><br>I: Disk diffusion, E-test dan Vitek®2<br>C: <i>Broth microdilution</i><br>O: menguji sensitivitas colistin terhadap <i>Acinetobacter baumannii</i> yang resisten terhadap karbapenem menggunakan berbagai metode pengujian umum digunakan dalam mikrobiologi rutin laboratorium seperti difusi cakram, E-test dan sistem Vitek®2 | P: 225 isolat <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dan <i>Acinetobacter baumannii</i><br>I: Vitek®2, Micronaut-S dan E-test<br>C: <i>Broth microdilution</i><br>O: evaluasi kinerja vitek, Micronaut-S dan E-test untuk uji kepekaan colistin terhadap BMD sebagai metode referensi dalam isolat klinis | P: 102 isolat <i>Enterobacteriaceae</i><br>I: Vitek®2 dan E-test<br>C: <i>Broth microdilution</i><br>O: Evaluasi produk komersial yang tersedia                                    |

**Tabel 2. Telaah Kritis dan *Level Of Evidence* Artikel yang Digunakan**

| Validity                                                                                     | N. Pfennigwerth, dkk                                                          | Qi Zhang, dkk                                                                 | Sara L. Asser, dkk                                                            | Chand dkk                                                                     | Wattal, Surojit dkk                                                           | Das,      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Was there a clear question for the study to address?                                         | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            |           |
| Was there a comparison with an appropriate reference standard?                               | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            |           |
| Did all patients get the diagnostic test and reference standard?                             | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            |           |
| Could the results of the test have been influenced by the results of the reference standard? | Tidak dijelaskan pada studi apakah di lakukan randomisasi/blinding atau tidak | Tidak dijelaskan pada studi apakah di lakukan randomisasi/blinding atau tidak | Tidak dijelaskan pada studi apakah di lakukan randomisasi/blinding atau tidak | Tidak dijelaskan pada studi apakah di lakukan randomisasi/blinding atau tidak | Tidak dijelaskan pada studi apakah di lakukan randomisasi/blinding atau tidak |           |
| Is the disease status of the tested population clearly described?                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            |           |
| Were the methods for performing the test described in sufficient detail?                     | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            | Ya                                                                            |           |
| Importance                                                                                   |                                                                               |                                                                               |                                                                               |                                                                               |                                                                               |           |
| What are                                                                                     | Nilai VME                                                                     | Nilai pada uji                                                                | Hasil VME pada 40                                                             | Nilai                                                                         | CA                                                                            | Nilai VME |

|                                    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |                                                       |                                                       |                                                                                                                     |                                                   |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| the results?                       | metode Vitek®2 sebesar 29.2%, CA 90.5%, EA 75.9% (CI 68.5- 82.4%)                                                    | kepekaan bakteri <i>E.coli</i> sebesar CA 98.5%, EA 98.5%, ME 0%, dan VME 2.9%. sedangkan pada <i>K. pneumoniae</i> CA 73.2%, EA 72.0%. ME 0% dan VME 61.6% | isolat yang diujikan sebesar 37.9% dan CA 100%        | 98.2%,<br>92%,<br>10.5%,<br>37.9%                     | EA<br>ME<br>VME                                                                                                     | 6.7%, ME 3%,<br>EA 93.2%<br>dengan korelasi 0.893 |
| How sure are we about the results? | Penulis menuliskan tidak memiliki konflik kepentingan                                                                | Penulis menuliskan tidak memiliki konflik kepentingan                                                                                                       | Penulis menuliskan tidak memiliki konflik kepentingan | Penulis menuliskan tidak memiliki konflik kepentingan | Nilai <i>p value</i> : 0.039                                                                                        |                                                   |
| Applicability                      | Tidak, dengan nilai VME dan EA yang melebihi standar minimum. Maka, Vitek 2 tidak dapat dijadikan metode alternative | Tidak, karena ketidak konsistenan pada hasil VME dari masing-masing isolat dan studi terdahulu.                                                             | Tidak, karena nilai VME yang melebihi batas minimum.  | Tidak, nilai VME dan ME melebihi batas minimum.       | Tidak, karena Vitek®2 menunjukkan hasil yang bervariasi antar isolat batang Gram negatif pada uji kepekaan colistin |                                                   |
| Level of Evidence                  | 3                                                                                                                    | 3                                                                                                                                                           | 3                                                     | 3                                                     | 2                                                                                                                   |                                                   |

## PEMBAHASAN

Pada 5 (lima) studi yang telah dilakukan, pengukuran besar nilai kesesuaian antara pemeriksaan uji kepekaan mesin semi-otomatis yang diwakili dengan Vitek®2 dengan BMD menggambarkan angka yang bervariasi pada setiap penelitian. Pada studi pertama dengan pengujian 325 isolat *carbapenemase-producing Enterobacterales* menggunakan beberapa metode seperti Vitek®2, BD Phoenix, MicroScan WalkAway, Etest. Hasil Nilai VME metode Vitek®2 sebesar 29.2%, CA 90.5%, EA 75.9% (CI 68.5- 82.4%), dalam hal ini VME dan EA kurang baik karena melebihi batas minimum dan tidak mencapai angka minimum (N. Pfennigwerth et al., 2019). Pada studi kedua, didapatkan hasil yang tidak konsisten pada hasil uji Vitek®2 terhadap isolat yang berbeda. Uji terhadap isolat *E.coli*, nilai VME, EA dan CA dianggap baik, namun ketika diujikan pada *K. pneumoniae* VME 61.6%, hasil EA dan CA pun tidak mendekati nilai minimum (Surojit Das et al., 2022). Berdasarkan hasil penilaian tersebut, Vitek®2 tidak dapat dijadikan alternatif pemeriksaan uji kepekaan kolistin (Qi Zhang et al., 2023). Hasil yang didapatkan pada studi ketiga hingga kelima memiliki kesamaan, yakni nilai VME yang kurang baik (Sara L. Asser et al., 2022). Meskipun hasil EA dan CA antar studi bervariasi, namun hal ini tidak terlepas dari faktor variasi isolat dan jumlah yang diperiksa (Chand Wattal et al., 2022).

Dalam konteks pengujian antibiotik, ME, VME, CA, dan EA merujuk pada parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kinerja metode pengujian tertentu. Definisi VME ialah ketika pengujian menunjukkan bahwa suatu antibiotik efektif (sensitif) padahal sebenarnya tidak efektif (resisten) dapat disebut sebagai *false sensitive*. Berbeda dengan ME, yang pada pengujian menunjukkan bahwa suatu antibiotik tidak efektif (resisten) padahal sebenarnya efektif (sensitif) atau disebut sebagai *false resistant*. Sedangkan CA merupakan persentase

kesesuaian antara kategori hasil yang diperoleh dari metode yang diuji dengan metode referensi. Kategori ini biasanya dibagi menjadi tiga, yaitu sensitif, intermediat, dan resisten. *Essential agreement* (EA) persentase kesesuaian antara hasil numerik (misalnya, nilai MIC - *minimum inhibitory concentration*) dari metode uji yang diuji dengan metode referensi. Kesesuaian ini tidak mempertimbangkan kategori hasil tetapi hanya kesamaan nilai numerik. VME dan ME dinyatakan baik, bila nilai eror < 3%, sedangkan CA, EA dinyatakan baik jika persentase kesamaan antar pengujian  $\geq 90\%$ .

## KESIMPULAN

Dari 5 (lima) studi yang ditelaah, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan dengan mesin semi otomatis tidak dapat dijadikan pemeriksaan alternatif uji kepekaan kolistin karena dianggap kurang sesuai dengan hasil yang didapatkan dengan metode BMD.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian penelitian ini, khususnya tim laboratorium mikrobiologi yang menyediakan dukungan teknis dan fasilitas selama pengujian. Tidak lupa, kami juga berterimakasih kepada institusi tempat penelitian ini dilakukan atas dukungan finansial dan moralnya. Penelitian ini tidak akan berhasil tanpa bantuan rekan-rekan peneliti yang berdedikasi dan partisipasi dari seluruh responden. Kami berharap hasil penelitian ini, yang membandingkan metode mesin semi-otomatis dan Broth Microdilution sebagai baku emas dalam uji kepekaan antibiotik kolistin, dapat memberikan kontribusi berarti bagi pengembangan pengujian diagnostik mikrobiologi di masa depan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Carretto, E., Brovarone, F., Russello, G., Nardini, P., El-Bouseary, M. M., Aboklaish, A. F., ... & Tyrrell, J. M. (2018). *Clinical validation of SensiTest Colistin, a broth microdilution-based method to evaluate colistin MICs. Journal of Clinical Microbiology*, 56(4), 10-1128.
- Chand Wattal, Neeraj Goel, Jaswinder Kaur Oberoi, Sanghamitra Datta, Reena Raveendran. (2022). *Performance of Three Commercial Assays for Colistin Susceptibility in Clinical Isolates and Mcr-1 Carrying Reference Strain, Indian Journal of Medical Microbiology*, 37 (4).
- Fahrian. 2023. Antibiotik, Infeksi dan Resistensi. Padang : Andalas University Press.
- Giani, T., Arena, F., Vaggelli, G., Conte, V., Chiarelli, A., Henrici De Angelis, L., & Rossolini, G. M. (2015). *Colistin-resistant Klebsiella pneumoniae from microbiological surveillance: EDTA-modified Hodge test for phenotypic detection of metallo $\beta$ -lactamase production. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 83(3), 254-258.
- Griselda, Z. F. N., & Setiawan, I. (2023). Tinjauan Artikel: Uji Mikrobiologi. *Jurnal Farmasi (Journal Of Pharmacy)*, 12(2), 31-36.
- J. Lellouche , D. Schwartz, N. Elmalech, Ben Dalak, E. Temkin, M. Paul, et al. (2019). *Combining VITEK® 2 with colistin agar dilution screening assist timely reporting of colistin susceptibility. Clinical Microbiology and Infection* 25, 711-716.
- Jayol, A., Poirel, L., Dortet, L., & Nordmann, P. (2016). *National Survey of Colistin Resistance among Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii in France. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(6), 3856-3860.

- Kidd, T. J., Mills, G., Sá-Pessoa, J., Dumigan, A., Frank, C. G., Insua, J. L., Bengoechea, J. A. (2017). A *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance mechanism that subdues host defences and promotes virulence. *EMBO Molecular Medicine*, 9(4), 430-447.
- Matuschek, E., Åhman, J., Webster, C., & Kahlmeter, G. (2018). Antimicrobial susceptibility testing of colistin—evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(8), 865-870.
- N. Pfennigwerth, G. Werner, A. Kaminski, M. Korte-Berwanger, Y. Pfeifer, M. Simon, J. Jantsch, L. Marlinghaus, S.G. Gatermann. (2019). Evaluation of six commercial products for colistin susceptibility testing in Enterobacterales. *Clinical Microbiology and Infection* 25, 1385-1389.
- Qi Zhang, Junhong Xu, Wenjuan Yan, Nan Jinq, Shanmei Wang, Youhua Yuan, Bing Ma, Ying Sun, Yafei Chu, Jiangfeng Zhang, Qiong Ma, Baoya Wang, Wenbo Xu, Liqiang Zhu, Caiqin Shi, Juan Fang, Yi Li, Shengqun Liu. (2023). Evaluation of Commercial Products for Colistin and Polymyxin B Susceptibility Testing for mcr-Positive and Negative *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in China. *Infection and Drug Resistance*, 16.
- Sara L. Asser, Dina Aly Kholeif. (2022). Colistin Susceptibility Testing Methods for Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii*, A Comparative Study. *Egyptian Journal of Medical Microbiology* 31, 63-67.
- Surbhi Khurana , Rajesh Malhotra, Purva Mathur. (2020). Evaluation of Vitek®2 performance for colistin susceptibility testing for Gram-negative isolates. *JAC Antimicrob Resist.*
- Surojit Das, Subhanita Roy, Samadrita Roy, Gaurav Goelv, Subir Sinha, Purva Mathur, Kamini Walia, Sanjay Bhattacharya. (2022). Colistin Susceptibility Testing of Gram-Negative Bacilli: Better Performance of Vitek®2 System than E-Test Compared to Broth Microdilution Method as the Gold Standard Test, *Indian Journal of Medical Microbiology*, 38 (1).
- Yusuf, E., van Westreenen, M., Goessens, W., & Croughs, P. (2020). The accuracy of four commercial broth microdilution tests in the determination of the minimum inhibitory concentration of colistin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19, 1-8.