

TESIS

**KOMPARASI TIGA MODIFIKASI UJI FENOTIPIK
CARBAPENEM INACTIVATION METHOD
(mCIM, sCIM, DAN rCIM) DALAM DETEKSI
BAKTERI GRAM NEGATIF PENGHASIL
KARBAPENEMASE**



SITI ROCHMANAH OKTAVIANI SULIKAH

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

TESIS

**KOMPARASI TIGA MODIFIKASI UJI FENOTIPIK
CARBAPENEM INACTIVATION METHOD
(mCIM, sCIM, DAN rCIM) DALAM DETEKSI
BAKTERI GRAM NEGATIF PENGHASIL
KARBAPENEMASE**

Oleh:

SITI ROCHMANAH OKTAVIANI SULIKAH
NIM 011628226302

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

HALAMAN PRASYARAT GELAR MAGISTER

**KOMPARASI TIGA MODIFIKASI UJI FENOTIPIK
CARBAPENEM INACTIVATION METHOD
(mCIM, sCIM, DAN rCIM) DALAM DETEKSI BAKTERI
GRAM NEGATIF PENGHASIL KARBAPENEMASE**

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Dalam

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK

JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Oleh :

SITI ROCHMANAH OKTAVIANI SULIKAH

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2020

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

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

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

Surabaya, 14 Agustus 2020



(Siti Rochmanah Oktaviani S, dr)

NIM. 011628226302

LEMBAR PERSETUJUAN

**PENELITIAN TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 14 AGUSTUS 2020**

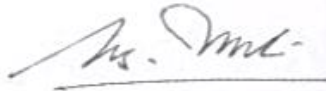
Oleh

Pembimbing Ketua



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

Pembimbing



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

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Program Magister



Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG(K)
NIP. 19581101 198610 1 002

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : dr. Siti Rochmanah Oktaviani Sulikah

NIM : 011628226302

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Mikrobiologi Klinik

Judul : Komparasi Tiga Modifikasi Uji Fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM dan rCIM) dalam Deteksi Bakteri Gram Negatif Penghasil Karbapenemase

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada Tanggal: 14 Agustus 2020

Panitia Penguji Tesis:

1. Ketua Penguji : Prof. Dr. Usman Hadi, dr., Sp.PD, KPTI, FINASIM
2. Pembimbing I : Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)
3. Pembimbing II : Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)
4. Penguji : Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes, Sp.MK(K)
5. Penguji : Budiono, dr., M.Kes

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah robbil'alamin, dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah subhanahuwata'ala atas segala limpahan rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan Tesis berjudul "Komparasi Tiga Modifikasi Uji Fenotipik *Carbapenem Inactivation Method* (mCIM, sCIM dan rCIM) dalam Deteksi Bakteri Gram Negatif Penghasil Karbapenemase". Tesis ini dibuat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Penulis sampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K) selaku pembimbing pertama dan Dosen Wali yang senantiasa meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan, nasehat dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini, serta kesempatan untuk belajar lebih banyak selama menempuh pendidikan sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. H. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K), selaku pembimbing kedua, Koordinator Program Studi (KPS) PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Kepala Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang senantiasa memberi masukan, bimbingan, nasihat, dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan sebagai PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

3. Lindawati Alimsardjono, dr., M. Kes, SpMK (K), selaku Sekretaris Program Studi (SPS) PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang dengan penuh perhatian dalam memberi bimbingan, nasihat, serta arahan selama menempuh PPDS.
4. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., SpMK (K), selaku Ketua Departemen Mikrobiologi sekaligus penguji atas segala saran dan bimbingan dalam perbaikan Tesis dan selama menjalani PPDS.
5. Prof. Usman Hadi, dr., PhD., SpPD-KPTI (K) selaku penguji yang telah memberikan saran dan ilmu pengetahuan yang bermanfaat demi perbaikan Tesis ini.
3. dr. Budiono, M.Kes, selaku pembimbing statistik yang telah banyak memberikan masukan dalam analisis statistik dan selaku penguji.

Terimakasih yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak., CMA., atas kesempatan dan kelancaran administrasi yang diberikan kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U (K), yang memberikan kesempatan beserta fasilitas kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

3. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) dan segenap jajarannya yang menyediakan sarana, prasarana dan izin untuk menempuh dan menyelesaikan PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Para dosen dan staf pengajar PPDS Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu, atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
5. Segenap analis dan tenaga administrasi Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo, Surabaya yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.

Ucapan terimakasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada yang tercinta:

1. AKP. Sutomo, SH (Purn) dan Sulami, ayah dan ibu tercinta yang telah memberikan doa restu dan kepercayaan, dukungan moral dan materiil, dengan penuh kasih sayang yang luar biasa merawat, membesarkan dan mendidik penulis serta doanya yang tidak pernah putus.
2. Muhammad Zulkifli Husaini Pratomo (Alm), adik tercinta yang mengajarkan arti harapan dan pantang menyerah dan Nur Qoo'idah Habiibah, yang selalu memberikan keceriaan.
5. H. Ridho Amin dan Hj. Siti Rochmah, kakek dan nenek yang selalu mendoakan dalam setiap langkah yang penulis diambil. Serta segenap keluarga besar yang selalu mendoakan dan mendukung.

6. Teman seangkatan, dr. Swiandini Kumala, MKed.Klin., Sp.MK, dr. Risa Agustina, MKed.Klin., Sp.MK, dr. Ni Luh Indrayani dan dr. Cherry Siregar, MKed.Klin., Sp.MK teman seperjuangan selama menempuh PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang senantiasa saling mendukung, banyak berbagi pengalaman dan nasehat bagi penulis. Semoga kebersamaan kita selalu tetap terjalin walau sudah kembali ke tempat masing-masing.
7. Kakak senior, dr. Umi Salamah, MKed.Klin., Sp.MK, dr. Indria Lovita, MKed.Klin., Sp.MK, dr. Hepy Herliniati, MKed.Klin., Sp.MK, dan dr. Vera Yuanita, MKed.Klin., Sp.MK atas segala masukan dan arahan baik selama menempuh pendidikan PPDS Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga maupun saat penulis menyelesaikan Tesis ini.
8. dr. Astri Taufi Ramadhani, dr. Rizka Arifani, dr. Mirandasari, dr. Rendra Rizki Amalia, sahabat yang selalu mendukung dan tempat bertukar pikiran. Semoga dilancarkan dalam studi kita masing-masing dan persahabatan ini senantiasa terjalin selamanya.
9. Mas Rizal yang membantu dalam pembuatan media di Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr. Soetomo serta Mbak Wahyu Setyarini dan Mbak Radita yang turut membantu dalam pemeriksaan PCR di Institute Tropical Disease Universitas Airlangga.
10. Teman-teman sejawat PPDS Mikrobiologi Klinik dan kakak senior serta adik-adik PPDS yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah membantu selama menempuh pendidikan dan dalam penyusunan Tesis ini.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu atas bantuannya pada proses penelitian hingga selesai. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi masyarakat luas dan pengembangan ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan oleh penulis. Akhir kata, penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya apabila terdapat kesalahan dalam penulisan Tesis ini.

Surabaya, 14 Agustus 2020

Penulis

RINGKASAN

KOMPARASI TIGA MODIFIKASI UJI FENOTIPIK *CARBAPENEM* INACTIVATION METHOD (mCIM, sCIM DAN rCIM) DALAM DETEKSI BAKTERI GRAM NEGATIF PENGHASIL KARBAPENEMASE

Siti Rochmanah Oktaviani Sulikah

Perkembangan resistensi antimikroba berubah dengan cepat. Laporan dari berbagai belahan dunia mendokumentasikan bahwa bakteri telah mengembangkan resistensi terhadap agen antimikroba yang tersedia dalam tahap yang sangat mengkhawatirkan. Ancaman CP-CRE semakin dikenal selama beberapa tahun terakhir, sedangkan ancaman oleh CP-GNB *non-glucose-fermenter* masih kurang diperhatikan (Rolain *et al.*, 2012). Peningkatan laporan CP-GNB, yang didominasi oleh *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii*, mengkhawatirkan karena banyak gen karbapenemase ini telah menunjukkan mobilitas antar spesies Gram negatif (Rolain *et al.*, 2012; Simner *et al.*, 2017). Selain itu, plasmid sering membawa unsur resistensi tambahan yang memiliki potensi untuk meningkatkan resistensi terhadap beberapa kelas obat lainnya (Lutgring and Limbago, 2016).

Setelah diperkenalkan oleh Van der Zwaluw *et al.* (2015), *Carbapenem Inactivation Method* (CIM) banyak dimodifikasi untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitasnya terutama untuk kelompok bakteri Gram negatif non-fermenter. CIM dan modifikasinya dilaporkan efektif dalam mendeteksi berbagai karbapenemase. Berbagai modifikasi CIM telah diperkenalkan dan pada penelitian ini tiga modifikasi CIM (mCIM, sCIM dan rCIM) dibandingkan sensitivitas dan spesifisitasnya. Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

Dalam penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa pada isolat CP-GNB, sensitivitas sCIM (67,9%) lebih unggul dibandingkan dengan mCIM dan rCIM tetapi memiliki spesifisitas (45%) lebih rendah, serta didapatkan kesesuaian antara rCIM ($p=0,033$) dengan PCR. Pada isolat CP-CRE, sCIM mempunyai sensitivitas (48%) sedikit lebih tinggi dibandingkan mCIM dan rCIM tetapi memiliki spesifisitas (76,9%) lebih rendah, juga didapatkan kesesuaian antara mCIM ($p=0,022$) dengan PCR serta rCIM ($p=0,022$) dengan PCR. Pada isolat CP-CRPA, sCIM mempunyai sensitivitas (100%) lebih tinggi dibandingkan dengan mCIM dan rCIM sedangkan spesifisitas ketiga metode sama (43,8%), serta didapatkan kesesuaian antara sCIM ($p=0,036$) dengan PCR. Pada isolat CP-CRAB, sensitivitas ketiga metode sama (81%) namun spesifisitas yang sangat rendah terutama pada sCIM (9,1%). Pada CP-CRAB tidak didapatkan kesesuaian antara ketiga metode dengan PCR.

SUMMARY**COMPARISON OF THREE MODIFICATIONS PHENOTYPIC TEST OF THE CARBAPENEM INACTIVATION METHOD (mCIM, sCIM AND rCIM) IN DETECTION OF CARBAPENEMASE-PRODUCING GRAM NEGATIVE BACTERIA**

Siti Rochmanah Oktaviani Sulikah

The development of antimicrobial resistance is changing rapidly. Reports from around the world are documenting that bacteria have developed resistance to available antimicrobial agents at an alarming rate. The threat of CP-CRE has been increasingly in recent years, while the threat of non-glucose-fermenter CP-GNB is less attention (Rolain et al., 2012). The increase in CP-GNB reports, which are dominated by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, is worrying because many of these carbapenemase genes have shown mobility between Gram negative species (Rolain et al., 2012; Simner et al., 2017). In addition, plasmids often carry additional resistance elements which have the potential to increase resistance to several other drug classes (Lutgring and Limbago, 2016).

After being introduced by van der Zwaluw *et al.* (2015), Carbapenem Inactivation Method (CIM) was modified to increase its sensitivity and specificity especially for the non-fermenter group of Gram negative bacteria. CIM and its modifications have been reported to be effective in detecting various carbapenemases. Various modifications of CIM have been introduced and in this study three of CIM modifications (mCIM, sCIM and rCIM) were compared for their sensitivity and specificity. This research is an observational analytic study with a cross sectional approach.

In this study, in CP-GNB isolates, the sensitivity of sCIM (67.9%) was superior to that of mCIM and rCIM but had lower specificity (45%), and an agreement between rCIM ($p = 0.033$) and PCR was obtained. In the CP-CRE isolates, sCIM had a slightly higher sensitivity (48%) than mCIM and rCIM but had lower specificity (76.9%). There was also an agreement between mCIM ($p = 0.022$) with PCR and rCIM ($p = 0.022$) with PCR. In the CP-CRPA isolates, sCIM had a higher sensitivity (100%) compared to mCIM and rCIM, while the specificity of the three methods was the same (43.8%), and an agreement was obtained between sCIM ($p = 0.036$) and PCR. In the CP-CRAB isolates, the sensitivity of the three methods was the same (81%) but the specificity was very low, especially in sCIM (9.1%). In CP-CRAB, there was no agreement between the three methods with PCR.