

## Evaluasi Kesesuaian Penggunaan Antibiotik pada Pasien dengan Infeksi Methicillin

*Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) di RSUD. Dr. Moewardi Surakarta*

Tristina Devi Azzahra<sup>1</sup>, Titik Nuryastuti<sup>2</sup>, Ika Puspitasari<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: : Ika Puspitasari: Email: Ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 23-07-2019

Revised: 19-09-2019

Accepted: 19-09-2019

### ABSTRAK

MRSA merupakan salah satu jenis *Multi Drug Resistant Organism* (MDRO) dengan angka yang tinggi, dalam dunia kedokteran menjadi permasalahan yang tinggi. Peningkatan angka kejadian MRSA di Indonesia cukup signifikan dari tahun ke tahun. Tahun 1986 terdapat 2,5%, 1993 meningkat menjadi 9,4%, tahun 2006 sebesar 23,5% dan 2011 sebesar 28%. Pengobatan infeksi tersebut menjadi hambatan karena methicillin tidak lagi efektif dan antibiotik lain memiliki efikasi yang bervariasi. Penelitian yang akan dilakukan bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan antibiotik pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian ini menggunakan desain Cohort retrospektif untuk meneliti hubungan kesesuaian antibiotik terhadap clinical outcome pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2018. Dilakukan evaluasi terhadap kesesuaian jenis, dosis, frekuensi, durasi penggunaan antibiotik serta profil farmakokinetik. Uji Chi-square digunakan untuk melihat hubungan kesesuaian antibiotik terhadap clinical outcome termasuk parameter farmakokinetik terhadap clinical outcome. Terdapat 28 pasien dengan infeksi MRSA yang diuji pada penelitian ini. Sejumlah 21 (75%) pasien menggunakan antibiotik yang sesuai dengan persentase clinical outcome membaik 85,7%, dan 7 (25%) pasien dengan antibiotik yang tidak sesuai menunjukkan clinical outcome membaik sebesar 71,4%

**Kata kunci:** antibiotic; *clinical outcome*; farmakokinetik; MRSA

### ABSTRACT

MRSA is one of the Multi Drug Resistant Organism (MDRO) with a high number of cases and problem. Incidence of MRSA in Indonesia is quite significant every years. In 1986 there were 2.5%, 1993 increased to 9.4% and in 2006 23.5%. The problem is methicillin is no longer effective and other antibiotics vary in efficacy. The aims of this reasearch was to evaluate the used of antibiotics in patients with MRSA infection in Dr. Moewardi Hospital in Surakarta. The study was performed using retrospective Cohort study to examine the relationship between suitability antibiotic to clinical outcomes in patients with MRSA infection in Dr. Moewardi Hospital in Surakarta during period 1 January 2017 - 31 December 2018. The evaluation was conducted to the suitability of type, dose, frequency, duration of antibiotic use and pharmacokinetic profile. Chi-square test was used to analyse the relationship of antibiotic suitability to clinical outcomes including predicted pharmacokinetic parameters for clinical outcomes. There were 28 samples with MRSA infection tested in this study. Twenty one patients (75%) used appropriate antibiotics showed good clinical outcome 21 patients (85,7%) and 7 patients (25%) with unsuitable antibiotics showed good clinical outcome 71,4%.

**Keyword:** antibiotic; *clinical outcome*; pharmacokinetic; MRSA

### PENDAHULUAN

Di Indonesia peningkatan angka kejadian MRSA cukup signifikan dari tahun ke tahun.

Tahun 1986 terdapat 2,5%, 1993 meningkat menjadi 9,4% dan tahun 2006 sebesar 23,5% (Amalia dan Saharman, 2012) serta pada tahun

2011 mencapai 28% (Chen dan Huang, 2014).

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat umum diketahui sebagai faktor yang berkontribusi menyebabkan resistensi terhadap antibiotik (CHC, 2017). Kegagalan terapi terjadi sebesar 21% (n = 21/98) dengan rata-rata mengeluarkan biaya tambahan \$1,933.71 tiap pasien. Sementara itu, 27% kejadian gagal terapi terjadi pada grup pasien dengan infeksi moderate atau *complicated* (n=17/63) dan 11% pada grup pasien dengan infeksi sedang atau *uncomplicated* (n=4/35) (Labreche dkk., 2013).

MRSA merupakan strain dari *S. aureus* yang resisten terhadap isoksazoil penisilin seperti methisilin, oksasilin dan flukloksasillin. MRSA juga mengalami resisten silang terhadap seluruh antibiotika golongan beta lactam (Nathwani, 2005).

Kesesuaian penggunaan antibiotik berpengaruh pada hasil *clinical outcome*. Penelitian oleh Yusuf dkk.(2017) menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik yang irrasional pada anak dengan pneumonia secara signifikan berkaitan kejadian mortalitas. Ditunjukkan pada Desember 2010 – Februari 2013 sebanyak 46 pasien anak yang memenuhi kriteria inklusi, didapatkan hasil penggunaan antibiotik irrasional sebanyak 13 pasien (28,3%) dengan *primary outcome* : meninggal 5 pasien (38%) dan *survived* 8 pasien (62%). Penggunaan antibiotik rasional sebanyak 33 pasien (71,7%) dengan *primary outcome* : meninggal 2 pasien (6%) dan *survived* 31 pasien (94%). Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan suatu penelitian terbaru untuk memperoleh gambaran mengenai evaluasi kesesuaian penggunaan antibiotik dan *outcome* terapinya pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Moewardi. dengan demikian tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kesesuaian penggunaan antibiotik terhadap *clinical outcome* pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan Mengetahui faktor-faktor yang dapat mempengaruhi *clinical outcome* pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

## METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan desain *Cohort-study* untuk meneliti hubungan kesesuaian antibiotik terhadap *clinical outcome* pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr.

Moewardi Surakarta periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2018. Subjek penelitian yang digunakan adalah data catatan medik pasien anak dengan infeksi MRSA di RSUD Dr.Moewardi Surakarta periode 1 Januari 2017 – 31 Desember 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

## Analisa Data

Analisis deskriptif dilakukan untuk pendataan usia, jenis antibiotik, tinggi badan, berat badan dan serum kreatinin. kemudian Analisis bivariat terhadap hubungan antara kesesuaian penggunaan antibiotik terhadap *clinical outcome* dianalisa menggunakan uji *Chi Square*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Subjek

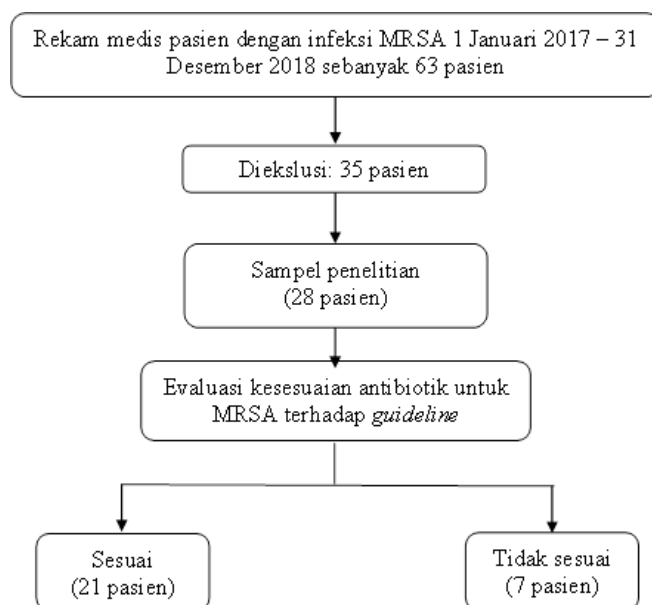
Penelitian ini dilakukan terhadap pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Adapun karakteristik pasien berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin dan komorbid dapat dilihat pada tabel I.

Data karakteristik pasien pada tabel I menunjukkan jumlah pasien dengan infeksi MRSA banyak terjadi pada usia 18-65 tahun sebesar 57%. Menurut (Sjahril dan Agus, 2018), usia 18 – 65 tahun merupakan kategori usia dengan aktivitas padat dan kemungkinan penularan infeksi MRSA dapat terjadi baik di lingkungan kerja maupun di lingkungan rumah.

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, persentase laki-laki 53,6% dan perempuan sedikit lebih rendah yaitu 46,4%. Hasil tersebut sesuai dengan pernyataan, bahwa paparan infeksi MRSA pada pria lebih besar dibandingkan pada perempuan. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh tingkat kebersihan yang rendah pada laki-laki. Kebiasaan kebersihan yang kurang dapat meningkatkan resiko penyebaran infeksi secara horisontal (Pomorska-Wesołowska dkk., 2017).

Jenis infeksi SSTI (ulkus DM, infeksi luka post operasi, luka combutio) merupakan infeksi MRSA yang tertinggi yakni sebesar 46,4%, tingginya angka kejadian SSTI merupakan hal wajar mengingat bakteri *S.aureus* merupakan flora normal kulit manusia yang sering melakukan invasi, menginfeksi luka dan menyebabkan peradangan supuratif saat barrier pertahanan kulit mengalami kerusakan, dengan ciri khasnya memproduksi pus (Erikawati dkk., 2016).

## Evaluasi Kesesuaian Penggunaan Antibiotik pada Pasien dengan Infeksi



**Gambar 1.** Alur pengambilan data

**Tabel I.** Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah pasien	
	(n=28)	%
<b>Usia, n (%)</b>		
≤ 18 tahun	4	14,3
18 - 65 tahun	16	57,1
> 65 tahun	8	28,6
<b>Jenis kelamin, n (%)</b>		
Laki-laki	15	53,6
Perempuan	13	46,4
<b>Jenis Infeksi</b>		
SSTI	13	46,4
Pneumonia	10	35,7
Bakteremia	2	7,1
Otitis Media	2	7,1
ISK	1	3,6
<b>Komorbid</b>		
DM	3	10,7
DM + Hipertensi	2	7,1
Hipertensi	1	3,6
Jantung	1	3,6
Kanker	2	7,1
Sirosis hepar	1	3,6

Hubungan jenis infeksi terhadap clinical outcome tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p = 0,168$  ( $p > 0,05$ ).

Persentase komorbid pasien dengan infeksi MRSA yang tertinggi adalah penyakit DM (10,7%), kanker (7,1%) dan DM + Hipertensi

(7,1%). Hal ini sesuai dengan penelitian dari Stenstrom dkk. (2009), yang membuktikan bahwa DM merupakan faktor resiko infeksi MRSA pada SSTI. Interaksi yang sering terjadi adalah paparan sistem layanan kesehatan yang akan meningkatkan resiko kolonisasi, dimana

**Tabel II. Gambaran penggunaan antibiotik definitif pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi periode 1 Januari 2017- 31 Desember 2018**

Antibiotik Definitif	Jumlah	
	(n = 28)	%
Vankomisin	15	53,6
Tigesiklin	6	21,4
Gentamisin	2	7,1
Ciprofloksasin	2	7,1
Klindamisin	2	7,1
Vankomisin + Gentamisin	1	3,6

MRSA dan ulkus kaki diabetes yang terkait dengan rusaknya barrier kulit berperan sebagai gerbang untuk terinfeksi (Putra dkk., 2017). Penurunan respon imun akan dialami oleh penyandang DM yang ditandai dengan terganggunya penempelan granulosit, kemotaksis dan fagositosis. Kadar gula darah lebih dari 220 mg/dl dalam suatu hari pasca operasi berhubungan dengan jumlah infeksi pasca operasi (Putra dkk., 2017). Infeksi pada pasien dengan kanker merupakan penyebab utama terjadinya morbiditas dan mortalitas, khususnya pada pasien dengan kemoterapi intensif atau saat menjalani transplantasi stem sel. Perubahan epidemiologi infeksi pada pasien kanker tidak hanya disebabkan oleh meningkatnya patogen oportunistik, namun juga keadaan resisten terhadap antibiotik pada beberapa bakteri (Girmenia dkk., 2011). Hubungan komorbid terhadap clinical outcome tidak terdapat perbedaan bermakna dengan perolehan nilai  $p = 0,315$  ( $p > 0,05$ ).

Tabel II menunjukkan gambaran penggunaan antibiotik definitif pada pasien dengan infeksi MRSA di RSUD Dr. Moewardi periode 1 Januari 2017- 31 Desember 2018. Total pasien yang mendapatkan antibiotik definitif yaitu 28. Dari data tersebut, Vankomisin merupakan antibiotik dengan sensitifitas paling tinggi terhadap bakteri MRSA. Vankomisin merupakan antibiotik pilihan pertama untuk MRSA (Lambert, 2011). Penelitian dari (Cosgrove, 2006) menyatakan bahwa Vankomisin aktif terhadap MRSA.

Resistensi Vankomisin juga terjadi pada penelitian ini. Antibiotik lain yang sensitif adalah Tigesiklin. Empat dari enam pasien yang mendapatkan Tigesiklin menunjukkan *clinical outcome* membaik. Isolat pasien yang menunjukkan sensitif terhadap Tigesiklin merupakan pasien pneumonia dengan spesimen uji mikroba sputum sebanyak 5 spesimen dan 1

spesimen berupa cairan pleura. Tigesiklin berpenetrasi baik pada *epithelial lining fluid* (ELF). Hasil studi pada hewan uji menunjukkan Tigesiklin memiliki penetrasi pada ELF yang tinggi baik untuk paru-paru yang sehat maupun yang terinfeksi. Namun, persentase penetrasi menunjukkan lebih tinggi pada tikus yang terinfeksi (Crandon dkk., 2009).

Penelitian dengan hasil studi yang berlawanan dari hasil studi yang sebelumnya menyebutkan bahwa Ciprofloksasin dalam 3 tahun pengujian tahun 2008-2010 terjadi peningkatan sensitifitas Ciprofloksasin terhadap MRSA. Pada tahun 2005-2007 tingkat sensitivitas Ciprofloksasin terhadap MRSA 21,4% kemudian pada tahun 2008-2010 meningkat menjadi 56,9% (Zabielinski dkk., 2013). Pada kasus ini, isolate yang diujikan dan sensitif terhadap Ciprofloksasin adalah swab dasar luka (luka cedera kepala sedang) dan swab telinga (otitis media). Kedua pasien menunjukkan *clinical outcome* membaik. Sesuai penelitian oleh (Zabielinski dkk., 2013) bahwa pemberian Ciprofloksasin sesuai kultur sudah tepat.

Klindamisin sensitif terhadap MRSA sebanyak 2 pasien (7,1%). Spesimen yang diujikan adalah swab dasar luka DM dan swab dasar luka bakar. Clindamicin merupakan salah satu antibiotik yang dapat digunakan untuk mengatasi infeksi MRSA pada kulit dan jaringan lunak (Lambert, 2011). Sensitivitas clindamycin terhadap MRSA sebesar 72,4% (Datta dkk., 2011).

#### Kesesuaian Antibiotik

Penggunaan antibiotik definitif selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap pedoman-pedoman yang dilihat dari jenis antibiotik, dosis, frekuensi dan kesesuaian durasi. Jenis antibiotik yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada sensitivitas kultur.

Tabel III. Kesesuaian Penggunaan Antibiotik

Kesesuaian	Clinical outcome		p
	Membaik	Tidak membaik	
Sesuai	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0,574
Tidak sesuai	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
<b>Total</b>	<b>23 (82,1%)</b>	<b>5 (17,9%)</b>	

Tabel IV. Prediksi Kadar Antibiotik

NO	Kode Px	Antibiotik			Prediksi Kadar (mg/L)			Ket Css min (1 = diatas, 2 = dibawah MIC)	kesesuaian (1= sesuai, 2= TS)	Clinical outcome
		Jenis	Dosis (mg)	T (jam)	Cssmax	Cssmin	MIC			
1	P1	Vankomisin	500	6	37,82	25,92	≥2	1	1	1
2	P2	Vankomisin	1000	12	48,97	22,99	≥2	1	1	1
3	P4	Vankomisin	125	8	33,54	8,39	≥2	1	1	1
4	P5	Ciprofloksasin	400	12	2,34	0,51	≥0,25	1	1	1
5	P6	Vankomisin	500	6	44,49	30,49	≥2	1	1	1
6	P7	Vankomisin	1000	12	44,88	21,08	≥2	1	1	1
7	P9	Vankomisin	500	8	36,09	21,80	≥2	1	1	1
8	P10	Vankomisin	1000	12	38,47	18,06	≥2	1	1	1
9	P11	Gentamisin	80	8	6,33	1,00	≥0,5	1	1	1
10	P12	Vankomisin	500	12	26,93	12,65	≥2	1	1	1
11	P17	Vankomisin	500	8	26,15	15,80	≥2	1	1	1
12	P19	Ciprofloksasin	200	12	1,19	0,26	≥0,25	1	1	1
13	P20	Vankomisin	1000	8	90,21	54,50	≥2	1	1	1
14	P21	Tigesiklin	50	12	0,51	0,38	≥0,125	1	1	1
15	P23	Tigesiklin	50	12	0,42	0,31	≥0,125	1	1	2
16	P25	Tigesiklin	50	12	0,67	0,50	≥0,125	1	1	2
17	P37	Tigesiklin	100	24	0,72	0,39	≥0,125	1	1	1
18	P38	Vankomisin	500	12	23,22	10,90	≥2	1	1	1
19	P40	Klindamisin	300	8	2,37	0,37	≥0,125	1	1	1
20	P47	Tigesiklin	50	12	0,20	0,14	≥0,125	1	1	1
21	P49	Gentamisin	240	24	12,36	0,05	≥0,5	2	1	2

Kesesuaian dosis, frekuensi dan durasi menggunakan beberapa pedoman seperti *Drug Information Handbook*, IDSA dan *Antibiotik Guidelines - Treatment Recommendations For Adults Inpatients* oleh John Hopkins. Data kesesuaian penggunaan antibiotik tertera pada tabel III.

Tabel III menunjukkan kesesuaian yang meliputi jenis antibiotik sesuai kultur dan sensitivitas, dosis, frekuensi dan durasi yang mengacu pada beberapa pedoman. Dikategorikan sesuai apabila keempat aspek tersebut memenuhi kriteria sesuai dengan pedoman yang diacu. Jumlah penggunaan antibiotik yang sesuai sebanyak 21 pasien dengan hasil *clinical outcome* membaik sebanyak 18 pasien. Perbandingan kedua

kelompok sesuai dan tidak sesuai yang dihubungkan dengan *clinical outcome* menunjukkan hubungan tidak bermakna dengan nilai  $p = 0,574$  ( $p > 0,05$ ).

#### Prediksi Kadar Farmakokinetik

Prediksi kadar antibiotik dalam darah pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar antibiotik dalam darah yang diberikan kepada pasien apakah memenuhi MIC atau tidak. Perhitungan kadar dalam darah pada keadaan tunak ( $C_{ss}$ ) terbagi menjadi 2 bagian yaitu  $C_{ss}^{maks}$  dan  $C_{ss}^{min}$ . Dalam mendapatkan nilai estimasi  $C_{ss}$  dapat digunakan dengan parameter seperti  $V_d$ .

Tabel IV menunjukkan prediksi kadar antibiotik definitif pada pasien. Total pasien

dengan kriteria inklusi sejumlah 28 pasien, terdapat 21 pasien yang dihitung prediksi kadar antibiotik yang mana merupakan pasien yang menggunakan antibiotik sesuai. Terdapat 1 pasien yang mendapatkan antibiotik dengan kadar  $C_{ss_{min}} < MIC$ , yaitu Gentamisin pada pasien P49. MIC tiap-tiap antibiotik mengacu pada CLSI 2016 serta jural-jurnal yang terkait. Kadar  $C_{ss_{min}} < MIC$  pada data tersebut, terdapat pasien yang menunjukkan *clinical outcome* tidak membaik. Kegagalan untuk mencapai target PK-PD merupakan sebuah konsekuensi yang bisa terjadi apabila tidak dilakukan penyesuaian dosis antibiotik, dan kegagalan tersebut berpotensi menyebabkan kegagalan terapi.

Apabila dilihat dari segi aktivitasnya gentamisin merupakan antibiotik yang tergantung pada konsentrasi dalam darah (*concentration-dependent*) dimana potensi akan optimal jika kadarnya tinggi dalam darah, pada umumnya dengan rasio  $C_{max}/K_{HM} = 5-10$  kali (Hakim, 2012). Namun, apabila mencapai rasio lebih dari 10 perlu diperhatikan tolerabilitas pasien akan efek samping yang mungkin akan terjadi. Pasien P49 *clinical outcome* tidak membaik atau meninggal disebabkan tetanus.

## KESIMPULAN

Hubungan kesesuaian antibiotik definitif terhadap *clinical outcome* menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna secara signifikan nilai probabilitas  $p = 0,574$  ( $p > 0,05$ ). Faktor-faktor seperti komorbid dan *site infection* menunjukkan bahwa keduanya tidak mempengaruhi *clinical outcome* secara signifikan. Komorbid dengan nilai  $p = 0,315$  ( $p > 0,05$ ) dan *site infection*  $p = 0,168$  ( $p > 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

Amalia, B. dan Saharman, Y.R., 2012. Kejadian Kolonisasi Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) dan Hubungannya dengan Riwayat Rawat Sebelum Masuk ICU pada Pasien ICU PUSAT RSCM Tahun 2011.

Chen, C. dan Huang, Y., 2014. New epidemiology of Staphylococcus aureus infection in Asia.

Cosgrove, S.E., 2006. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clinical Infectious Diseases*, 42: S82-S89.

Crandon, J.L., Kim, A., dan Nicolau, D.P., 2009. Comparison of tigecycline penetration into the epithelial lining fluid of infected and uninfected murine lungs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64: 837-839.

Datta, P., Gulati, N., Singla, N., Rani Vasdeva, H., Bala, K., Chander, J., dkk., 2011. Evaluation of various methods for the detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains and susceptibility patterns. *Journal of Medical Microbiology*, 60: 1613-1616.

Erikawati, D., Santosaningsih, D., dan Santoso, S., 2016. Tingginya Prevalensi MRSA pada Isolat Klinik Periode 2010- 2014 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29: 149-156.

Girmenia, C., Assistant, Department of Haematology, Azienda Policlinico Umberto I, Rome, Menichetti, F., dan Head, Infectious Diseases Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, 2011. Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients. *European Oncology & Haematology*, 07: 270-277.

Hakim, L., 2012. *Farmakokinetika Klinik*, Farmasi Klinis. Bursa Ilmu, Yogyakarta.

Labreche, M.J., Lee, G.C., Attridge, R.T., Mortensen, E.M., Koeller, J., Du, L.C., dkk., 2013. Treatment Failure and Costs in Patients With Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Skin and Soft Tissue Infections: A South Texas Ambulatory Research Network (STARNet) Study. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 26: 508-517.

Lambert, M., 2011. IDSA Guidelines on the Treatment of MRSA Infections in Adults and Children 84: 455-463.

Nathwani, D., 2005. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 25: 185-192.

Pomorska-Wesołowska, M., Róžańska, A., Natkaniec, J., Gryglewska, B., Szczypta, A., Dzikowska, M., dkk., 2017. Longevity and gender as the risk factors of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in southern Poland. *BMC Geriatrics*, 17: 1-7.

- Putra, M.I.H., Suwanto, S., Loho, T., dan Abdullah, M., 2017. Faktor Risiko Methicillin Resistant Staphylococcus aureus pada Pasien Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak di Ruang Rawat Inap. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 1: 3-13.
- Sjahril, R. dan Agus, R., 2018. Deteksi Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Pada Pasien Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Dengan Metode Kultur 7.
- Stenstrom, R., Grafstein, E., Romney, M., Fahimi, J., Harris, D., Hunte, G., dkk., 2009. Prevalence of and risk factors for methicillin - resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infection in a Canadian emergency department. *CJEM*, 11: 430-438.
- Yusuf, Y., Murni, I.K., dan Setyati, A., 2017. Irrational use of antibiotics and clinical outcomes in children with pneumonia. *Paediatrica Indonesiana*, 57: 211-215.
- Zabielinski, M., McLeod, M.P., Aber, C., Izakovic, J., dan Schachner, L.A., 2013. Trends and Antibiotic Susceptibility Patterns of Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus in an Outpatient Dermatology Facility. *JAMA Dermatology*, 149: 427-432.