

SKRIPSI

**POLA KEPEKAAN *COAGULASE-NEGATIVE
STAPHYLOCOCCUS* (CoNS) TERHADAP
ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE
1 JULI 2021–31 DESEMBER 2021**



SILVIA PUTRI SUDIRMAN

04011281924069

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

SKRIPSI

**POLA KEPEKAAN *COAGULASE-NEGATIVE
STAPHYLOCOCCUS (CoNS)* TERHADAP
ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE
1 JULI 2021–31 DESEMBER 2021**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



**SILVIA PUTRI SUDIRMAN
04011281924069**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

**POLA KEPEKAAN COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS
(CoNS) TERHADAP ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JULI 2021–31
DESEMBER 2021**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh :

**Silvia Putri Sudirman
04011281924069**

Palembang, 22 Desember 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

**dr. Tia Sabrina, M.Biomed
NIP. 198804042015042006**



Pembimbing II

**dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed
NIP. 199312262022032012**



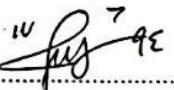
Penguji I

**dr. Rima Zanaria, M. Biomed
NIP. 199009042015104201**



Penguji II

**Masayu Farah diba, S.Si, M.Biomed
NIP. 199406172019032020**



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



**dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001**

Mengetahui,
Wakil Dekan I



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001**



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Pola Kepekaan *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Desember 2022.

Palembang, 22 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Tia Sabrina, M.Biomed

NIP. 198804042015042006

Pembimbing II

dr. Rizki Andini Nawawi, M.Biomed

NIP. 199312262022032012

Penguji I

dr. Rima Zanaria, M. Biomed

NIP. 199009042015104201

Penguji II

Masayu Farah diba, S.Si, M.Biomed

NIP. 199406172019032020

Mengetahui,
Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Silvia Putri Sudirman

NIM : 04011281924069

Judul : Pola Kepakaan *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 22 Desember 2022



(Silvia Putri Sudirman)

ABSTRAK

Pola Kepakaan *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021

(Silvia Putri Sudirman, 14 Desember 2022, 101 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) merupakan bakteri yang umumnya menyebabkan infeksi pada manusia jika masuk ke dalam pembuluh darah. Antibiotik menjadi salah satu terapi pilihan untuk mengeradikasi bakteri CoNS. Akibat meningkatnya kejadian resistensi antibiotik, maka sulit untuk memberikan terapi yang tepat dan efektif. Ditambah dengan kepekaan CoNS yang berbeda antar daerah dan dari tahun ke tahun. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pola kepekaan CoNS terhadap antibiotik pada pasien infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan data hasil kultur darah bakteri CoNS yang telah dilakukan uji sensitivitas antibiotik di Laboratorium Mikrobiologi Klinik dan data karakteristik demografi dan klinis pasien dari Instalasi Rekam Medik periode 01 Juli 2021 sampai dengan 31 Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil: Terdapat 123 isolat bakteri dari hasil kultur darah pasien infeksi yang telah dilakukan uji sensitivitas terhadap antibiotik. Bakteri terbanyak yang ditemukan adalah *Staphylococcus hominis* ssp *hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, dan *Staphylococcus saprophyticus*. Hasil uji sensitivitas antibiotik menunjukkan CoNS rata-rata paling sensitif terhadap antibiotik tigesiklin (100%) nitrofurantoin (98,4–100%), linezolid (86,1–100%), dan vankomisin (80,6–100%). CoNS rata-rata paling resisten terhadap antibiotik benzilpenisilin (100%), oksasilin (85,5–97,2%), dan eritromisin (75–97,2%),.

Kesimpulan: Sebagian besar bakteri CoNS telah resisten terhadap beberapa antibiotik yang terdapat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata Kunci: CoNS, Resistensi Antibiotik, Pasien Infeksi

ABSTRACT

Susceptibility Pattern of Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS) to Antibiotics in Infectious Patients at Dr Mohammad Hoesin Hospital Palembang from 1st July – 31th December 2021

(Silvia Putri Sudirman, 14th December 2022, 101 pages)

Faculty of Medicine Sriwijaya University

Background: Coagulase Negative *Staphylococcus* (CoNS) are bacteria that generally cause infection in humans if they enter the blood vessels. Antibiotics are the therapeutic modality of choice to eradicate CoNS bacteria. Due to the increasing incidence of antibiotic resistance, coupled with the different susceptibility of CoNS between regions and from year to year. It is difficult to provide appropriate and effective therapy. The purpose of this study was to determine the pattern of CoNS sensitivity to antibiotics in infected patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Methods: This study was an observational descriptive study using data from blood culture of CoNS bacteria that had been tested for antibiotic sensitivity at the Clinical Microbiology Laboratory and data on demographic and clinical characteristics of patients from the Medical Record Installation from 01 July 2021 to 31 December 2021.

Results: There were 123 bacterial isolates from blood culture results that had been tested for susceptibility to antibiotics. The most bacteria found were *Staphylococcus hominis* ssp *hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus saprophyticus*. The results of the antibiotic sensitivity test showed that on average CoNS bacteria were most sensitive to tigecycline (100%), nitrofurantoin (98.4–100%), linezolid (86.1–100%), and vancomycin (80.6–100%) antibiotics. CoNS were most resistant to the antibiotics benzylpenicillin (100%), oxacillin (85.5–97.2%), and erythromycin (75–97.2%).

Conclusion: Most of the CoNS bacteria were resistant to several antibiotics at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: CoNS, Antibiotics, Infectious Patient

RINGKASAN

Pola Kepekaan *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021

Silvia Putri Sudirman: Dibimbing oleh dr. Tia Sabrina, M. Biomed dan dr Rizki Andini Nawawi, M. Biomed

xvi + 82 halaman, 10 tabel, 13 gambar, 7 lampiran

Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS) merupakan bakteri yang umumnya menyebabkan infeksi pada manusia jika masuk ke dalam pembuluh darah. Antibiotik menjadi salah satu terapi pilihan untuk mengeradikasi bakteri CoNS. Akibat meningkatnya kejadian resistensi antibiotik, maka sulit untuk memberikan terapi yang tepat dan efektif. Ditambah dengan kepekaan CoNS yang berbeda antar daerah dan dari tahun ke tahun. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pola kepekaan CoNS terhadap antibiotik pada pasien infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian deskriptif observasional dengan menggunakan data hasil kultur darah bakteri CoNS yang telah dilakukan uji sensitivitas antibiotik di Laboratorium Mikrobiologi Klinik dan data karakteristik demografi dan klinis pasien dari Instalasi Rekam Medik periode 01 Juli 2021 sampai dengan 31 Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Terdapat 123 isolat bakteri dari hasil kultur darah pasien infeksi yang telah dilakukan uji sensitivitas terhadap antibiotik. Bakteri terbanyak yang ditemukan adalah *Staphylococcus hominis* ssp *hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, dan *Staphylococcus saprophyticus*. Hasil uji sensitivitas antibiotik menunjukkan CoNS rata-rata paling sensitif terhadap antibiotik tigesiklin (100%) nitrofurantoin (98,4–100%), linezolid (86,1–100%), dan vankomisin (80,6–100%). CoNS paling resisten terhadap antibiotik benzilpenisilin (100%), oksasilin (85,5–97,2%), dan eritromisin (75–97,2%).

Dapat disimpulkan bahwa CoNS telah resisten terhadap beberapa antibiotik yang terdapat di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata Kunci : CoNS, Resistensi Antibiotik, Pasien Infeksi

SUMMARY

Susceptibility Pattern of Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS) to Antibiotics in Infectious Patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang for the Period 1st July – 31th December 2021

Silvia Putri Sudirman: supervised by dr. Tia Sabrina, M. Biomed and dr Rizki Andini Nawawi, M. Biomed

xvi + 82 pages, 10 tables, 13 pictures, 7 attachments

Coagulase Negative *Staphylococcus* (CoNS) are bacteria that generally cause infection in humans if they enter the blood vessels. Antibiotics are the therapeutic modality of choice to eradicate CoNS bacteria. Due to the increasing incidence of antibiotic resistance, coupled with the different susceptibility of CoNS between regions and from year to year. It is difficult to provide appropriate and effective therapy. The purpose of this study was to determine the pattern of CoNS sensitivity to antibiotics in infected patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

This study was an observational descriptive study using data from blood culture of CoNS bacteria that had been tested for antibiotic sensitivity at the Clinical Microbiology Laboratory and data on demographic and clinical characteristics of patients from the Medical Record Installation from 01 July 2021 to 31 December 2021.

There were 123 bacterial isolates from blood culture results that had been tested for susceptibility to antibiotics. The most bacteria found were *Staphylococcus hominis* ssp *hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus saprophyticus*. The results of the antibiotic sensitivity test showed that on average CoNS bacteria were most sensitive to tigecycline (100%), nitrofurantoin (98.4–100%), linezolid (86.1–100%), and vancomycin (80.6–100%) antibiotics. CoNS were most resistant to the antibiotics benzylpenicillin (100%), oxacillin (85.5–97.2%), and erythromycin (75–97.2%).

It is concluded that most of the CoNS bacteria were resistant to several antibiotics at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: CoNS, Antibiotic Resistance, Infectious Patients

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pola Kepekaan *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021” yang disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada dr. Tia Sabrina, M. Biomed sebagai pembimbing 1 dan dr. Rizki Andini Nawawi, M. Biomed sebagai pembimbing 2 serta dr. Rima Zanaria, M. Biomed sebagai penguji 1 dan Masayu Farah Diba, S.Si M. Biomed sebagai penguji 2 yang telah meluangkan waktu, ide, ilmu, dan tenaga untuk membimbing penulis selama penyusunan usulan skripsi ini. Tak lupa ucapan terima kasih kepada seluruh dosen pengajar prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu dan pengalaman selama proses pembelajaran perkuliahan. Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada orang tua, saudara, keluarga besar, teman-teman, dan semua pihak yang telah memberikan doa dan dukungan yang sangat besar hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dan keterbatasan dalam skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan skripsi ini sangat diharapkan penulis sehingga hasil penelitian ini dapat memberi manfaat kepada pembaca, masyarakat Indonesia, dan penelitian selanjutnya.

Palembang, 22 Desember 2022



Silvia Putri Sudirman

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Silvia Putri Sudirman

NIM : 04011281924069

Judul : Pola Kepakaan *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap Antibiotik pada Pasien Infeksi di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 22 Desember 2022



Silvia Putri Sudirman

NIM. 04011281924069

DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
RINGKASAN	vi
SUMMARY	vii
KATA PENGANTAR	viii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis/Akademis.....	4
1.4.2 Manfaat Tatalaksana	5
1.4.3 Manfaat Masyarakat.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS)	6
2.1.1 Taksonomi dan Identifikasi.....	6
2.1.2 Morfologi dan Definisi.....	8
2.1.3 Klasifikasi	9

2.1.4	Epidemiologi	16
2.1.5	Transmisi.....	18
2.1.6	Patogenesis.....	19
2.1.7	Tes Diagnostik	22
2.1.8	Manifestasi Klinis	22
2.1.9	Prognosis	28
2.1.10	Pencegahan.....	28
2.1.11	Tatalaksana.....	29
2.1.12	Resistensi CoNS terhadap Antibiotik.....	33
2.2	Resistensi Antibiotik	34
2.2.1	Definisi.....	34
2.2.2	Uji Resistensi	35
2.2.3	Faktor penyebab	37
2.2.4	Klasifikasi Antibiotik	37
2.2.5	Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik	39
2.2.6	Pencegahan Resistensi	40
2.3	Kerangka Teori.....	6
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		42
3.1	Jenis Penelitian	42
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3	Populasi dan Sampel	42
3.3.1	Populasi	42
3.3.2	Sampel.....	42
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	43
3.4	Variabel Penelitian	43
3.5	Definisi Operasional.....	44
3.6	Cara Pengumpulan Data	47
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data	47
3.7.1	Cara Pengolahan Data	47
3.7.2	Cara Analisis Data.....	47
3.8	Alur Kerja Penelitian	48

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	49
4.1 Hasil Penelitian.....	49
4.1.1 Distribusi Persebaran Bakteri CoNS dari Spesimen Darah	49
4.1.2 Pola Kepakaan CoNS terhadap Antibiotik.....	50
4.1.3 Distribusi Pasien Infeksi Berdasarkan Karakteristik Demografi dan Diagnosis Penyakit	53
4.2 Pembahasan	55
4.2.1 Persebaran Spesies dan Pola Kepakaan CoNS terhadap Anitbiotik	55
4.2.2 Distribusi Pasien Infeksi Berdasarkan Karakteristik Demografi dan Diagnosis Penyakit	59
4.3 Keterbatasan Penelitian	63
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	64
5.1 Kesimpulan.....	64
5.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	74

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Tabel karakteristik CoNS.....	10
Tabel 2.2 Tipe Antibiotik Berdasarkan Sifat	38
Tabel 2. 3 Kelompok Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Aksi	38
Tabel 3.1 Definisi Operasional	44
Tabel 4.1 Distribusi Persebaran Bakteri CoNS dari Spesimen Darah	49
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Pola Kepekaan CoNS terhadap Antibiotik	51
Tabel 4.3 Distribusi Frekuensi Usia Pasien Infeksi CoNS	53
Tabel 4.4 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pasien Infeksi CoNS	54
Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi Pasien Berdasarkan Jenis Instalasi Rawat Pasien	54
Tabel 4.6 Distribusi Frekuensi Diagnosis Utama Penyakit Pasien	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Bakteri kokus gram positif pada pewarnaan gram	6
Gambar 2.2 Uji katalase positif (gelembung)	7
Gambar 2.3 Uji Koagulase.....	7
Gambar 2.4 Algoritma perbedaan bakteri kokus gram positif.....	8
Gambar 2.5 Spesies dari genus <i>Staphylococcus</i>	9
Gambar 2.6 Skema klinis dan epidemiologis spesies Staphylococcus berdasarkan kategorisasi koagulase dan dampaknya terhadap kesehatan manusia.	10
Gambar 2.7 Biofilm pada <i>Staphylococcus epidermidis</i>	13
Gambar 2.8 Persebaran CoNS menurut anatomi	17
Gambar 2.9 Patogenesis pembentukan biofilm pada infeksi aliran darah terkait pemasangan kateter.	21
Gambar 2.10 Faktor-faktor yang mempengaruhi infeksi CoNS	23
Gambar 2.11 Bagian tubuh yang bisa dikolonisasi oleh CoNS	23
Gambar 2.12 Uji kepekaan bakteri dengan pengenceran kaldu	35
Gambar 2.13 Tes Difusi	37

Daftar Lampiran

Halaman

Lampiran 1. Lembar Konsultasi.....	74
Lampiran 2. Lembar Sertifikat Etik	75
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian FK Unsri.....	76
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang	77
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian	78
Lampiran 6. Hasil Output SPSS.....	79
Lampiran 7. Hasil Pengecekan Plagiarism.....	82
Lampiran 8. Riwayat Hidup.....	83

DAFTAR SINGKATAN

Aap	: <i>Accumulation-associated protein</i>
ACME	: <i>Arginin Metabolic Mobile Element</i>
CLSM	: <i>Confocal Laser Scanning Microscopy</i>
CoNS	: <i>Coagulase-Negative Staphylococcus</i>
CoPS	: <i>Coagulase-Positive Staphylococcus</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IV	: Intravena
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
KHM	: Konsentrasi Hambat Minimum
MALDI TOF MS	: <i>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry</i>
MSCRAMM	: <i>Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules</i>
MR-CNS	: <i>Methicilin Resistant-Coagulase Negative Staphylococcus</i>
PBP	: <i>Penicililine Binding Protein</i>
PFGE	: <i>Pulsed-field gel electrophoresis</i>
PIA	: <i>Adhesin Intracellular Polysacarida</i>
PSM	: <i>Phenolsoluble Modulin</i>
PVE	: <i>Prostetik Valve Endocarditis</i>
SsP	: <i>Surface-Associated Protein</i>
TLC	: <i>Total Leukocyte Count</i>
UGD	: Unit Gawat Darurat
WHO	: <i>World Health Organization</i>
VBNC	: <i>Viable but Nonculturable</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang disebabkan oleh patogen atau produk toksiknya yang timbul melalui penularan dari manusia dan hewan terinfeksi ataupun benda mati terkontaminasi ke penjamu yang rentan. Agen infeksi dapat berupa virus, bakteri, parasit (protozoa dan cacing), dan fungi (jamur).¹ Bakteri menjadi salah satu agen yang sering menyebabkan infeksi aliran darah pada manusia sehingga menimbulkan kondisi bakteremia, misalnya dari genus *Staphylococcus*.^{2,3}

Staphylococcus merupakan bakteri kokus gram positif yang bersifat anaerob fakultatif dan memiliki ciri khas non motil, tidak berflagel dan berspora, serta memiliki enzim katalase. Golongan spesies dari genus *Staphylococcus* dapat dibedakan berdasarkan kemampuannya dalam menghasilkan enzim koagulase yaitu golongan *coagulase-positive Staphylococcus* (CoPS) dan *coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS).^{3,4} CoPS memiliki enzim koagulase yang berperan dalam pembentukan dinding fibrin disekitar bakteri dan melindungnya dari sel fagosit inang. CoPS terdiri dari 7 spesies bakteri yaitu *S. aureus*, *S. pseudintermedius*, *S. delphini*, *S. lutrae*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* ssp. *coagulans*, dan *S. hyicus*.⁵ *Staphylococcus aureus* adalah salah satu spesies dari golongan CoPS yang sering menyebabkan kasus infeksi aliran darah dan meningkatkan angka kematian seseorang, seperti pada kasus yang diteliti oleh Wozniak dkk. pada tahun 2020 bahwasannya kejadian bakteremia meningkatkan angka mortalitas mencapai 25%.⁶ Berbeda dengan bakteri CoPS yang sudah dikenal sebagai patogen, bakteri CoNS merupakan flora normal kulit yang sering dikira kurang patogenik bahkan non patogenik. Akan tetapi, pada beberapa kasus bakteri CoNS dapat menimbulkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan risiko tertentu, misalnya bayi dengan berat badan lahir sangat rendah dan memiliki gangguan sistem imun.⁷

Bakteri CoNS pada tahun 2019 telah teridentifikasi sebanyak 50 spesies. Enam spesies CoNS yang sering menimbulkan infeksi secara klinis yaitu *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. hominis*, dan *S. lugdunensis*.⁸ CoNS cukup sering ditemukan dalam perawatan klinis rutin. Pada beberapa kasus, bakteri ini berhubungan dengan infeksi sistemik yang melibatkan darah, jantung, paru-paru, saluran kemih, dan sistem saraf pusat.⁹ Bakteri CoNS bersifat patogenik terutama pada pasien usia tua, imunokompromais, dan pasien dengan penyakit komorbid seperti diabetes mellitus, gagal ginjal, dan sebagainya. CoNS dapat menyebabkan penyakit infeksi pada kulit dan jaringan mukosa seperti abses, selulitis, kista, folikulitis, dan sebagainya.⁹ Beberapa bakteri CoNS dapat menimbulkan infeksi, misalnya bakteri *Staphylococcus haemolyticus* dan *Staphylococcus epidermidis* yang sering dikaitkan dengan infeksi akibat pemasangan benda asing dalam tubuh seperti kateter intravena. *Staphylococcus saprophyticus* adalah penyebab umum pada infeksi saluran kemih sedangkan *Staphylococcus lugdunesis* dapat menyebabkan endokarditis.¹⁰

Wirth dkk. pada tahun 2020 meneliti sampel kultur darah bayi baru lahir dari beberapa laboratorium rumah sakit di penjuru dunia yang menunjukkan bahwa *S. capitis* menyebabkan sepsis neonatal.¹¹ Di Indonesia kasus CoNS banyak ditemukan pada pasien dengan infeksi nosokomial. Selain itu, pada penelitian Rizki dan Rebriarina pada tahun 2019 didapatkan bukti bahwa bakteri CoNS menjadi patogen oportunistik yang menyebabkan infeksi pada luka bekas operasi.¹² Cara mengatasi penyakit infeksi akibat CoNS diperlukan terapi salah satunya dalam bentuk obat-obatan.

Tatalaksana farmakologis yang diberikan pada pasien infeksi bakteri adalah antibiotik. Antibiotik berperan dalam menghambat pertumbuhan ataupun membunuh bakteri. Permasalahan dunia medis yang berhubungan dengan antibiotik sampai saat ini yaitu adanya resistensi antibiotik yang terjadi akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional, tidak bijak, kurangnya pengawasan pemerintah terhadap peggunaan antibiotik di masyarakat, dan pola pereseptan antibiotik yang kurang tepat.¹³ Pada tahun 2019 *antimicrobial resistance* (AMR) dikaitkan dengan 4,95 juta kematian secara global dan diperkirakan

bertanggungjawab atas 10 juta kematian per tahun pada 2050.¹⁴ Angka tersebut didominasi oleh penyakit pneumonia yang menyumbang lebih dari 400.000 kematian. Dari berbagai spesies bakteri penyebab kematian terbanyak (*Streptococcus pneumonia*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Acinetobacter baumannii*), salah satu bakteri yang belum banyak mendapat perhatian di Indonesia akan resistensinya terhadap antibiotik adalah bakteri CoNS.¹⁵

Munculnya resistensi antibiotik pada bakteri CoNS menyebabkan terbatasnya pilihan terapi. *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus haemolyticus* yang merupakan penyebab infeksi nosokomial telah resisten terhadap antibiotik metisilin atau biasa disebut *metchicilin resistant coagulase-negative Staphylococcus* (MR-CNS) dengan persentase sebesar 80 %.¹⁶ Hal ini diduga karena protein *mecA* yang merupakan protein pengikat penisilin PBP2a memiliki afinitas rendah terhadap metisilin dan beta-laktam spektrum luas lainnya.⁹ Berdasarkan penelitian di Indonesia oleh Oyong dkk. didapatkan bahwa bakteri CoNS resisten terhadap ampisilin dan gentamisin.¹⁷ Berbeda dengan penelitian Ni Kadek dkk. di RSUP Denpasar tahun 2019 menunjukkan bahwa terjadi resistensi对抗菌素 sefepim, meropenem, dan seftriakson pada bakteri CoNS yang merupakan bakteri gram positif penyebab infeksi terbanyak (53%). Dari penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa CoNS menjadi salah satu bakteri gram positif yang mengalami resistensi terhadap berbagai macam antibiotik dengan pola kepekaan yang berbeda-beda di setiap rumah sakit di Indonesia.¹³

Perbedaan pola kepekaan berfungsi dalam membantu pemilihan antibiotik yang tepat guna untuk pasien serta menjadi bahan evaluasi setiap tahunnya demi mengurangi angka kesakitan dan kematian masyarakat akibat resistensi. Berdasarkan hal tersebut, maka penting untuk dilakukan penelitian mengenai pola kepekaan CoNS di daerah Palembang, salah satunya di Rumah Sakit Umum Pemerintah Dr. Mohammad Hoesin.

1.2 Rumusan Masalah

- 1 Berapa jumlah pasien penyakit infeksi akibat CoNS di RSUP Dr. Mohammad Hoesin pada periode 1 Juli 2021 – 31 Desember 2021?
- 2 Bagaimana karakteristik sosiodemografi (usia, jenis kelamin, jenis instalasi rawat pasien) dan karakteristik klinis (spesies CoNS dan diagnosis penyakit) pada pasien infeksi CoNS di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?
- 3 Bagaimana pola kepekaan antibiotik terhadap pasien yang terinfeksi bakteri CoNS di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pola kepekaan bakteri golongan *coagulase-negative Staphylococcus* (CoNS) terhadap antibiotik yang tersedia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui persebaran bakteri CoNS yang telah diisolasi dan dikultur dari spesimen darah di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode 1 Juli 2021–31 Desember 2021
2. Untuk mengetahui karakteristik sosiodemografi (usia, jenis kelamin, dan jenis instalasi rawat pasien) dan karakteristik klinis (diagnosis penyakit) pasien infeksi akibat CoNS di RSUP Dr. Mohammad Hoesin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis/Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi studi dasar mengenai pola kepekaan bakteri CoNS terhadap antibiotik yang tersedia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Selain itu, penelitian ini dapat dijadikan salah satu pedoman bagi penelitian selanjutnya mengenai resistensi bakteri CoNS di tahun mendatang dan dapat menjadi informasi tentang karakteristik pasien CoNS baik dari frekuensi usia, jenis kelamin, dan jenis

ruang rawat pasien serta karakteristik klinis seperti persebaran spesies CoNS dan diagnosis penyakit akibat infeksi CoNS.

1.4.2 Manfaat Tatalaksana

Hasil penelitian mengenai pola kepekaan bakteri CoNS diharapkan dapat menjadi dasar pertimbangan tenaga kesehatan dalam pemberian terapi antibiotik yang tepat guna dan tepat sasaran di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.3 Manfaat Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber pengetahuan dan dasar evaluasi bagi masyarakat dalam menggunakan terapi antibiotik secara bijak, sesuai aturan, dan kebutuhan terutama pada kasus penyakit infeksi akibat bakteri CoNS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pottie K, Girard V. *Common Infectious Diseases*. Prim Care. 2021 Mar;1;48(1):45–55p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516423/>
2. Sperber WH, Tatini SR. *Interpretation of the Tube Coagulase Test for Identification of Staphylococcus aureus*. Appl Microbiol. 1975 Apr 29;(4):502. Available from: [/pmc/articles/PMC187014/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC187014/?report=abstract)
3. Haddadin Y, Annamaraju P, Regunath Hariharan. *Central Line Associated Blood Stream Infections*. [internet]. StrartPearls. National Library of Medicine; 2022 [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430891/>
4. Putri RM. *Mikrobiologi*. 1st ed. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2017 [cited 2022 Jun 11].(5)45–46. Available from: http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wpcontent/uploads/2017/11/mikrobiologi_bab1-9.pdf
5. Balbutskaya AA, Dmilrenko OA, Skvortsov VN. *The Modern Characteristics Of Species Identification Of Coagulase-Positive Bacteria Of Staphylococcus Genus*. Klin Lab Diagnose. 2017;62(8):497–02. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802398/>
6. Wozniak JM, Mills RH, Olson J, Caldera JR, Sepich-Poore GD, Carrillo-Terrazas M, et al. *Mortality Risk Profiling of Staphylococcus aureus Bacteremia by Multi-omic Serum Analysis Reveals Early Predictive and Pathogenic Signatures*. Cell. 2020;182(5):1311-27.
7. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost G. *Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics*. Int J Mol Sci. 2019 Mar 1;20(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862021/>
8. Aldman MH, Rasmussen M, Olaison L, Pählman LI. *Endocarditis Due To Staphylococcus Lundunensis A Retrospective National Registry-Based Study*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021 May 1;40(5):1103–06.
9. Natsis NE, Cohen PR. *Coagulase-Negative Staphylococcus Skin and Soft Tissue Infections*. Am J Clin Dermatol. 2018 Oct 1;19(5):671–73.

10. Smith JT, Andam CP. *Extensive Horizontal Gene Transfer within and between Species of Coagulase-Negative Staphylococcus*. Genome Biol Evol. 2021 Sep 1;13(9): 5–7. Available from: [/pmc/articles/PMC8462280/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8462280/).
11. Wirth T, Bergot M, Rasigade JP, Pichon B, Barbier M, Martins-Simoes P, et al. *Niche Specialization And Spread Of Staphylococcus Capitis Involved In Neonatal Sepsis*. Nat Microbiol. 2020 May 1;5(5):35–45.
12. Sentosa RA, Hapsari R. *Jumlah Dan Pola Bakteri Udara Pre Dan Post Pembersihan : Studi Observasional Di Ruang Operasi Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang*. Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2019;8(2):11–22. Available from: <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico/article/view/23805>.
13. Sukertiasih NKadek, Fitria Megawati, Dwi Arymbhi S. *View of Studi Retrospektif Gambaran Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik*. Jurnal Kesehatan. 2021;(7):108–109. Available from: <http://ejournal.unmas.ac.id/index.php/Medicamento/article/view/2177/1969>
14. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. *Antibiotic Resistance And Persistence—Implications For Human Health And Treatment Perspectives*. EMBO Rep. 2020 Dec 3;21(12).
15. University of Oxford. *An Estimated 1.2 Million People Died In 2019 From Antibiotic-Resistant Bacterial Infections*. University of Oxford. [Internet] 2019 [cited 2022 Jun 12]; Available from: <https://www.ox.ac.uk/news/2022-01-20-estimated-12-million-people-died-2019-antibiotic-resistant-bacterial-infections>.
16. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. *The Global Prevalence Of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, And Linezolid-Resistant Staphylococcus Aureus And Coagulase-Negative Staphylococci Strains: A Systematic Review And Meta-Analysis*. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Apr 22;9(1).3–11 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321574/>
17. Oyong N, Anggraini D, Karina. *Pola Resistensi Bakteri Penyebab Sepsis Neonatorum di Instalasi Perawatan Neonatus RSUD Arifin Achmad Riau*. Sari Pediatri. Jurnal Kesehatan. 2016;17(6):438. Available from: <https://saripediatri.org/index.php/sari-pediatri/article/view/87/96>

18. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools. *Database*. 2020;(40):10.
19. Macnaughton E. *Medical Microbiology For The New Curriculum. Journal Of Hospital Infection*. 2011;(4):77.
20. Ryan KJ (Kenneth J. Sherris & Ryan's. *Medical Microbiology*. 8th ed. United States: McGraw Hill; 2022(4) 269–71.
21. Brooks Geo, Carroll KC, Butel Janet, Morse Stephen. Jawetz Melnick & Adelbergs. *Medical Microbiology*. McGraw-Hill Publishing. 26th ed 2012:202.
22. Lerner KLee, Lerner BWilmoth. *World Of Microbiology And Immunology*. Detroit: Gale; 2003;(1–2):529.
23. Kumari H, Chakraborti T, Singh M, Chakravarti MK, Mukhopadhyay K. *Prevalence And Antibiogram Of Coagulase Negative Staphylococci In Bioaerosols From Different Indoors Of A University In India*. *BMC Microbiology*. 2020 Jul 16;20(1):211 Available from: /pmc/articles/PMC7364608/
24. Becker K, Heilmann C, Peters G. *Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol Rev*. 2014 Oct 1;27(4):870–926p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278577/>
25. Pinheiro-Hubinger L, Riboli DFM, Abraão LM, Pereira Franchi EPL, Ribeiro de Souza da Cunha M de L. *Coagulase-Negative Staphylococci Clones Are Widely Distributed In The Hospital And Community. Pathogens*. 2021 Jul 1;10(7):792.
26. Michalik M, Samet A, Podbielska-Kubera A, Savini V, Międzobrodzki J, Kosecka-Strojek M. *Coagulase-Negative Staphylococci (Cons) As A Significant Etiological Factor Of Laryngological Infections: a review*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 Jun 4; 19(1):26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498711/>
27. Lee E, Anjum F. *Staphylococcus Epidermidis* [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563240/>
28. Qu Y, Daley AJ, Istivan TS, Garland SM, Deighton MA. *Antibiotic Susceptibility Of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated From Very Low Birth Weight Babies: Comprehensive Comparisons Of Bacteria At Different Stages Of Biofilm Formation*. *Ann Clin*

- Microbiol Antimicroba. 2010 May;9(1):1–12p. Available from: <https://ann-clinnmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-0711-9-16>
29. Ehlers S, Merrill SA. *Staphylococcus Saproxyticus. Definitions.* [internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482367/>
 30. Szczuka E, Krzymińska S, Bogucka N, Kaznowski A. *Multifactorial Mechanisms Of The Pathogenesis Of Methicillin-Resistant Staphylococcus Hominis Isolated From Bloodstream Infections.* Antonie Van Leeuwenhoek. 2018 Jul 1;111(7):1259. Available from: [/pmc/articles/PMC5999180/](https://pmc/articles/PMC5999180/).
 31. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. *Topographical And Temporal Diversity Of The Human Skin Microbiome.* Vol. 324, Science. 2009. 324(5931):1190–92.
 32. Aledo A, Heller G, Ren L, Gardner S, Dunkel I, McKay SW, et al. *Septicemia And Septic Shock In Pediatric Patients: 140 Consecutive Cases On A Pediatric Hematology-Oncology Service.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 1998.(20); 215–221.
 33. Bora P, Datta P, Gupta V, Singhal L, Chander J. *Characterization And Antimicrobial Susceptibility Of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated From Clinical Samples.* 2018;10(4):414-419. ; Available from: www.jlponline.org
 34. Michels R, Last K, Becker SL, Papan C. *Update on Coagulase-Negative Staphylococci—What the Clinician Should Know.* Microorganisms. 2021 Apr 14;9(4):830. Available from: [/pmc/articles/PMC8070739/](https://pmc/articles/PMC8070739/).
 35. Ray CG, Ryan KJ, Sherris JC. *Sherris Medical Microbiology..* Journal of Chemical Information and Modeling. 2019;(53): 279–280.
 36. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. *Are Coagulase-Negative Staphylococci Virulent? Clinical Microbiology And Infection.* 2019 Sep 1;25(9):1071–80.
 37. Garg S, Tin W. *Remington and Klein's Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant.* Semin Fetal Neonatal Med. 2015;(6)20.
 38. Azimi T, Mirzadeh M, Sabour S, Nasser A, Fallah F, Pourmand MR. *Coagulase-Negative Staphylococci (Cons) Meningitis: A Narrative Review Of The Literature From 2000 To 2020.* New Microbes New Infect. 2020 Sep 1;(37)9–12..

39. Torok E, Moran E, Cooke F. *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology*. Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology. 2nd ed Inggris: Oxford University Press; 2017. 240–241.
40. Goering R v., Dockrell HM, Zuckerman M, Chiodini PL. *MIMS Medical Microbiology and Immunology*. 6th ed. Journal of Visual Languages & Computing. 2019;(11):
41. Ray CG, Ryan KJ, Rivera Muñoz B. *Sherris Microbiología Médical*. 8th ed. 2017. 301–304.
42. Foti C, Piperno A, Scala A, Giuffrè O. Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. Molecules [Internet]. 2021 Jul 2;26(14)4280. Available from: [/pmc/articles/PMC8305375/](https://pmc/articles/PMC8305375/)
43. Shutter MC, Akhondi H. Tetracycline. *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*. 2022 Jul 4 ;1;195–203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/>
44. Xu J, Du Q, Shu Y, Ji J, Dai C. *Bacteriological Profile of Chronic Suppurative Otitis Media and Antibiotic Susceptibility in a Tertiary Care Hospital in Shanghai, China. Ear Nose Throat J*. 2021;100(9)391–396.
45. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014;(1–2)101.
46. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: *Progress Towards Improved Outcomes*. Journal Of Infection. 2014 Jan 1;(68):24–32.
47. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Permenkes 2406 Tahun 2016. 2016:5–7.
48. Calhoun C, Wermuth HR, Hall GA. *Antibiotics*. [internet] StatPearls. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>
49. Reygaert WC. An Overview Of The Antimicrobial Resistance Mechanisms Of Bacteria. AIMS Microbiology.;4(3):482. Available from: [/pmc/articles/PMC6604941/](https://pmc/articles/PMC6604941/)
50. Eltwisy HO, Twisy HO, Hafez MHR, Sayed IM, El-Mokhtar MA. Clinical Infections, Antibiotic Resistance, and Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*. Microorganisms. 2022 Jun

- 1;10(6);1130. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744647/>
51. Mendoza-Olazarán S, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Llaca-Díaz J, Flores-Treviño S, González-González GM, et al. *Microbiological And Molecular Characterization Of Staphylococcus Hominis Isolates From Blood*. PLoS One. 2013 Apr 9;8(4)1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23585877/>
52. Osaki S, Kikuchi K, Moritoki Y, Motegi C, Ohyatsu S, Nariyama T, et al. *Distinguishing Coagulase-Negative Staphylococcus Bacteremia From Contamination Using Blood-Culture Positive Bottle Detection Pattern And Time To Positivity*. J Infect Chemother. 2020 Jul 1;26(7):672–675. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32131983/>
53. Wirajaya F. *Kepakaan Bakteri Dari Kultur LCS Terhadap Antibiotik Di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Januari 2013–Juni 2014*. Universitas Sriwijaya.2015.54–55
54. Martínez-Meléndez A, Morfín-Otero R, Villarreal-Treviño L, Camacho-Ortíz A, González-González G, Llaca-Díaz J, et al. *Molecular Epidemiology Of Coagulase-Negative Bloodstream Isolates: Detection Of Staphylococcus Epidermidis ST2, ST7 And Linezolid-Resistant ST23*. Braz J Infect Disease. 2016 Sep 1;20(5):4:19–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393769/>
55. Toltzis P. *Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*.4th ed. 2018 Jan 1;706-712p.
56. Manoharan M, Sistla S, Ray P. *Prevalence and Molecular Determinants of Antimicrobial Resistance in Clinical Isolates of Staphylococcus haemolyticus from India*. Microb Drug Resist. 2021 Apr 1;27(4):501–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191566/>
57. Pereira-Ribeiro PMA, Sued-Karam BR, Faria Y v., Nogueira BA, Colodette SS, Fracalanza SEL, et al. *Influence of antibiotics on biofilm formation by different clones of nosocomial Staphylococcus haemolyticus*. Future Microbiol. 2019 [cited 2022 Dec 11];14(9):789–799p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271299/>

58. Hashemzadeh M, Dezfuli AAZ, Nashibi R, Jahangirimehr F, Akbarian ZA. *Study Of Biofilm Formation, Structure And Antibiotic Resistance In Staphylococcus Saprophyticus Strains Causing Urinary Tract Infection In Women In Ahvaz, Iran.* New Microbes New Infect. 2020 Jan 1:;(39)2–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33489239/>
59. Garbacz K, Wierzbowska M, Kwapisz E, Kosecka-Strojek M, Bronk M, Saki M, et al. *Distribution And Antibiotic-Resistance Of Different Staphylococcus Species Identified By Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometry (Maldi-Tof Ms) Isolated From The Oral Cavity.* J Oral Microbiol. 2021 [cited 2022 Dec 8];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34594480/>
60. Petrillo F, Pignataro D, di Lella FM, Reibaldi M, Fallico M, Castellino N, et al. *Antimicrobial Susceptibility Patterns and Resistance Trends of Staphylococcus aureus and Coagulase-Negative Staphylococci Strains Isolated from Ocular Infections. Isolated from Ocular Infections Antibiotics.* 2021;10:527p. Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics>
61. Molina J, Peñuela I, Lepe JA, Gutiérrez-Pizarraya A, Gómez MJ, García-Cabrera E, et al. *Mortality and hospital stay related to coagulase-negative Staphylococci bacteremia in non-critical patients.* J Infect. 2013 Feb;66(2):155–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103291/>
62. Wulandari Diah A, Sudarwati S, Suardi A, Reni G, Kartasasmita S. *Kematian Akibat Pneumonia Berat Pada Anak Balita.* 2013; 1(4):54.
63. Mittal G, Bhandari V, Gaind R, Rani V, Chopra S, Dawar R, et al. *Linezolid Resistant Coagulase Negative Staphylococci (Lrcns) With Novel Mutations Causing Blood Stream Infections (BSI) In India.* BMC Infect Disease. 2019 Aug 14;19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6694603/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694603/)
64. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'Rourke S, et al. *Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions.* Clin Microbiol Rev. 2018 Apr 1;31(2):8–12. Available from: [/pmc/articles/PMC5967688/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967688/)
65. Nguyen TH, Park MD, Otto M. Host Response to Staphylococcus epidermidis Colonization and Infections. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Mar 21;(7):90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377905/>

66. Azimi T, Mirzadeh M, Sabour S, Nasser A, Fallah F, Pourmand MR. *Coagulase-Negative Staphylococci (Cons) Meningitis: A Narrative Review Of The Literature From 2000 To 2020*. New Microbes New Infect. 2020 Sep 1;(37):100.
67. VH C, JM M, B H, CH C, PA P, P J, et al. *Coagulase-Negative Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis--A Contemporary Update Based On The International Collaboration On Endocarditis: Prospective Cohort Study*. Heart. 2009 Apr 95(7):564–569p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952633/>
68. Ahmed EF, Gad GFM, Soliman WE, El-Asady RS, Hasaneen AM, Abdelwahab SF. *Prevalence Of Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci Among Egyptian Patients After Surgical Interventions*. <https://doi.org/10.1177/0049475520962740>. 2020 Oct 13;51(1):40–44. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0049475520962740>
69. Al-Haqan A, Boswihi SS, Pathan S, Udo EE. *Antimicrobial Resistance And Virulence Determinants In Coagulase-Negative Staphylococci Isolated Mainly From Preterm Neonates*. PLoS One. 2020;15(8):6–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7402503/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.026303)
70. Priskila M, Wati D, Suparyatha I, et al. *Pola Kepakaan Bakteri Yang Terisolasi Dari Kultur Darah Terhadap Antibiotik Di Unit Perawatan Intensif Anak RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015-2016*. 2019 Dec 1 : 576–577.
71. CDC. *Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilatorassociated Pneumonia [PNEU]) Event: Device-associated Module*. 2023.6–14.