

**POLA KEPEKAAN BAKTERI *Staphylococcus aureus* TERHADAP
ANTIBIOTIK VANKOMISIN DI RSMH PALEMBANG
PERIODE OKTOBER 2011-SEPTEMBER 2012**

Skripsi

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



Oleh:

Irbasmantini Syaiful

NIM: 04091001089

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2013

616.920 7

lrb

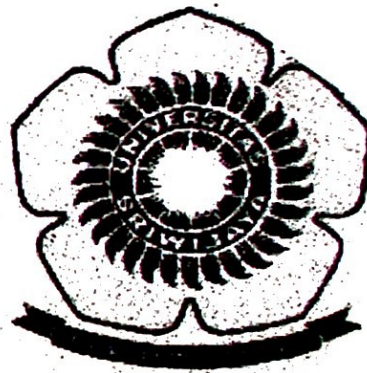
P
2013



**POLA KEPEKAAN BAKTERI *Staphylococcus aureus* TERHADAP
ANTIBIOTIK VANKOMISIN DI RSMH PALEMBANG
PERIODE OKTOBER 2011-SEPTEMBER 2012**

Skripsi

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



Oleh:
Irbasmantini Syaiful
NIM: 04091001089

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2013

HALAMAN PENGESAHAN

**POLA KEPEKAAN BAKTERI *Staphylococcus aureus* TERHADAP ANTIBIOTIK
VANKOMISIN DI RSMH PALEMBANG PERIODE
OKTOBER 2011-SEPTEMBER 2012**

Oleh:

Irbasmantini Syaiful
04091001089

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran

Palembang, 29 Januari 2013

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Merangkap Penguji I

dr. K.M.S Husni Samadin

NIP. 19500104 197802 1 001

Pembimbing II

Merangkap Penguji II

Dr. dr. H. Yuwono, MBiomed

NIP. 197110101 199802 1 001

Penguji III

dr. Sutomo Tanzil, MSc, SpFk

NIP. 19491216 197503 1 001



Mengetahui,
Pembantu Dekan I



dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc

NIP. 19520107 198303 1 001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 29 Januari 2013

Yang membuat pernyataan,



Irbasmantini Syaiful

04091001089

ABSTRAK

Pola Kepekaan Bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap Antibiotik Vankomisin di RSMH Palembang Periode Oktober 2011-September 2012

(Irbasmantini Syaiful, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2013, 71 halaman)

Pendahuluan: *S. aureus* merupakan bakteri patogen penyebab berbagai macam infeksi. Resistensi *S. aureus* terhadap berbagai antibiotik dilaporkan telah terjadi, salah satu yang paling berbahaya adalah resistensi *S. aureus* terhadap metisilin atau *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA). MRSA adalah penyebab utama infeksi di rumah sakit. Antibiotik yang digunakan sebagai *drug of choice* untuk infeksi MRSA adalah vankomisin. Peningkatan penggunaan vankomisin untuk terapi MRSA meningkatkan resiko terjadinya resistensi *S. aureus* akibat pemberian antibiotik yang tidak rasional. Oleh karena itu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola kepekaan bakteri *S. aureus* terhadap antibiotik vankomisin di RSMH Palembang.

Metode: Penelitian observasional deskriptif ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSMH Palembang pada bulan Oktober sampai November 2012. Objek pada penelitian ini adalah hasil biakan *S. aureus* yang berasal dari berbagai spesimen klinis pasien pada bulan Oktober 2011-September 2012 yang berjumlah 1552 isolat. Sumber data pada penelitian ini adalah hasil uji kepekaan *S. aureus* terhadap vankomisin yang diambil dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSMH Palembang.

Hasil: Jumlah isolat *S. aureus* yang didapat dari 25 jenis spesimen klinis adalah sebanyak 1552 isolat. Spesimen dengan isolat *S. aureus* terbanyak berasal dari pus, lalu diikuti urin, sputum dan darah. Dari data uji kepekaan *S. aureus* terhadap vankomisin didapat 1513 isolat dengan diameter zona hambat ≥ 12 mm, 1 isolat dengan diameter zona hambat 10-11 mm dan 38 isolat dengan diameter zona hambat ≤ 9 mm.

Kesimpulan: *S. aureus* yang *sensitive*-vankomisin (VSSA) berjumlah 1513 isolat (97,5%), *S. aureus* yang *intermediate*-vankomisin (VISA) berjumlah 1 isolat (0,1%), dan *S. aureus* yang *resistant*-vankomisin (VRSA) berjumlah 38 isolat (2,4%).

Kata kunci : *S. aureus*, vankomisin, pola kepekaan terhadap antibiotik, resisten, sensitif

ABSTRACT

Susceptibility Pattern of *Staphylococcus aureus* to Antibiotic Vancomycin at RSMH, Palembang October 2011-September 2012

(Irbasmantini Syaiful, Sriwijaya University School of Medicine, 2013, 71 pages)

Introduction: *S. aureus* is a bacterial pathogen causing wide variety of infections. Resistance of *S. aureus* to various antibiotics was reported to have occurred, one of the most dangerous is the resistance of *S. aureus* to methicillin (MRSA). MRSA is a major cause of infection in hospitals. Antibiotics used as a drug of choice for MRSA infections is vancomycin. Increased use of vancomycin for MRSA therapies increase the risk of *S. aureus* resistance caused by irrational prescription of antibiotics. Therefore the aim of this study was to determine the susceptibility pattern of *S.aureus* to the antibiotic vancomycin at RSMH Palembang.

Methods: This observational descriptive study was conducted at the Clinical Microbiology Laboratory RSMH Palembang in October to November 2012. Object of this research is the results of the culture *S. aureus* from various clinical specimens of patients in October 2011-September 2012, amounting to 1552 isolates. Sources of data in this study is a secondary data about susceptibility test results of *S. aureus* to vancomycin were taken from the Clinical Microbiology Laboratory RSMH Palembang.

Results: The number of *S. aureus* isolates were obtained from 25 different clinical specimens is as much as 1552 isolates. Specimens with the most *S. aureus* isolates were obtained from pus, followed by urine, sputum and blood. Susceptibility test results of *S. aureus* to vancomycin in this study indicate 1513 isolates of *S. aureus* with inhibition zone diameter ≥ 12 mm, 1 isolate of *S. aureus* with inhibition zone diameter 10-11 mm and 38 isolates of *S. aureus* with inhibition zone diameter ≤ 9 mm.

Conclusion: *S. aureus* sensitive-vancomycin (VSSA) accounted for 1513 isolates (97.5%), which *S.aureus*-intermediate-vancomycin (VISA) was found in 1 isolate (0.1%), and *S. aureus*- resistant-vancomycin (VRSA) was found in 38 isolates (2.4%).

Keywords: *S. aureus*, vancomycin, the antibiotic susceptibility pattern, resistant, sensitive

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Pola Kepekaan Bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap Antibiotik Vankomisin di RSMH Palembang Periode Oktober 2011-September 2012" sebagai tugas akhir yang harus dipenuhi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Shalawat serta salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, tauladan bagi umat manusia.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada dr. K.M.S Husni Samadin selaku dosen pembimbing I dan Dr.dr.H. Yuwono, M.Biomed selaku pembimbing II yang telah membantu dan meluangkan waktunya demi membimbing penyusunan skripsi ini, serta terima kasih kepada dr. Sutomo Tanzil, M.Sc, Sp.Fk selaku penguji yang memberikan saran dan kritik membangun untuk skripsi saya. Terima kasih juga kepada dr. Riyanto selaku Kepala Laboratorium Mikrobiologi RSMH Palembang yang memberikan izin untuk melakukan penelitian dan pengambilan data sebagai bentuk dukungan terhadap skripsi ini. Kepada dr. Ella penulis ucapkan terima kasih karena selalu meluangkan waktunya untuk mendengarkan segala curhatan dalam penyusunan skripsi ini dengan tak lupa memberikan dukungan beserta solusinya. Kepada sahabat-sahabat terbaik saya (Rizka, Ega, Dilla, Fath dan Kunni) yang selalu ada menemani baik dalam suka maupun duka dan telah banyak memberikan masukan yang sangat bermanfaat ucapan terima kasih saja tidaklah cukup. Kepada mbak ica dan mbak tika, saudara sekaligus sahabat yang selalu membantu, menemani dan meluangkan waktunya penulis ucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya.

Terima kasih tak terhingga diucapkan kepada kedua orang tua penulis, ayahanda Ir. Ahmad Syaiful Umar dan ibunda Ir. Nuranindah yang selalu memberikan limpahan kasih sayang tak berujung dan tak kenal lelah selalu berdoa serta mendukung penulis baik secara mental maupun finansial selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari banyak kekurangan dari laporan skripsi ini, baik dari materi maupun teknik penyajiannya, mengingat kurangnya pengetahuan dan pengalaman penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Demikian, semoga skripsi ini tetap dapat berkontribusi untuk kemajuan ilmu kedokteran dan membawa manfaat kepada masyarakat luas dengan segala keterbatasannya.

Palembang, 29 Januari 2013



Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
 HALAMAN PENGESAHAN ii
 HALAMAN PERNYATAAN iii
 ABSTRAK iv
 ABTRACT v
 KATA PENGANTAR vi
 DAFTAR ISI vii
 DAFTAR TABEL ix
 DAFTAR GAMBAR x
 DAFTAR GRAFIK xi
 DAFTAR LAMAPIRAN xii

BAB 1 PENDAHULUAN
 1.1 Latar belakang 1
 1.2 Rumusan Masalah 3
 1.3 Tujuan Penelitian 3
 1.4 Manfaat Penelitian 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA
 2.1 *Staphylococcus aureus* 5
 2.1.1 Klasifikasi 5
 2.1.2 Karakteristik 5
 2.1.3 Patogenitas 8
 2.1.4. Sejarah Resistensi *S. aureus* 10
 2.1.5 Identifikasi *S. aureus* 11
 2.2 Antibiotik 12
 2.2.1 Definisi 12
 2.2.2 Klasifikasi 13
 2.2.3 Resistensi Antibiotik 17
 2.2.4 Vankomisin sebagai Terapi Antibiotik *S. aureus* 22
 2.2.5 Prinsip Pemberian Antibiotik dalam Klinik 26
 2.2.6 Kesalahan Penggunaan Antibiotik 28
 2.3 Uji Kepekaan terhadap Antibiotik 29
 2.4 Kerangka Teori 31

BAB III METODE PENELITIAN
 3.1 Jenis Penelitian 32
 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian 32
 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian 32
 3.4 Variabel Penelitian 33
 3.5 Definisi Operasional 34
 3.6 Kerangka Operasional 35
 3.7. Cara Pengumpulan Data 35

3.8 Cara Pengelolahan dan Analisis Data.....	35
3.9 Rencana dan Jadwal Kegiatan	36
3.10 Anggaran Biaya	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian.....	38
4.2 Pembahasan	47
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Simpulan	50
5.2. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	57
BIODATA	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Kronologi Infeksi <i>S. aureus</i> dan Resistensinya.....	11
Tabel 2. Interpretasi Standar Zona Diameter <i>S. aureus</i> untuk Vankomisin.....	30
Tabel 3. Distribusi Isolat <i>S. aureus</i> pada Spesimen Klinis	38
Tabel 4. Distribusi Frekuensi Isolat <i>S. aureus</i> Periode Oktober 2011–September 2012.....	39
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Isolat <i>S. aureus</i> Berdasarkan Jenis Spesimen Klinis	41
Tabel 6. Pola Kepekaan <i>S. aureus</i> terhadap Vankomisin.....	43
Tabel 7. Hasil Uji Kepekaan <i>S. aureus</i> terhadap Vankomisin Berdasarkan Periode Waktu	44
Tabel 8. Hasil Uji Kepekaan <i>S. aureus</i> terhadap Vankomisin Berdasarkan Jenis Spesimen Klinis.....	46
Tabel 9. Perbandingan Pola Kepekaan <i>S. aureus</i> terhadap Vankomisin Antar Penelitian	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Bentuk Mikroskopis <i>S. aureus</i>	6
Gambar 2. Struktur <i>S. aureus</i>	7
Gambar 3. Patogenesis Invasi <i>S.aureus</i> pada Jaringan.....	9
Gambar 4. Klasifikasi Antibiotik Berdasarkan Mekanisme Kerja	16
Gambar 5. Mekanisme Resistensi Antibiotik	17
Gambar 6. Transfer Gen Resistensi secara Horisontal.	21
Gambar 7. Skema Transfer Tn1546 dari <i>Enterococcus</i> spp. kepada <i>S. aureus</i>	24
Gambar 8. Diagram Pola Kepekaan <i>S. aureus</i> terhadap Vankomisin	43

DAFTAR GRAFIK

Grafik	Halaman
Grafik 1. Frekuensi Isolat <i>S. aureus</i> positif Periode Oktober 2011–September 2012.....	40
Grafik 2. Distribusi Frekuensi Isolat <i>S. aureus</i> Berdasarkan Jenis Spesimen Klinis.....	42
Grafik 3. Perbandingan Rata-rata Diameter Zona Hambat Vankomisin terhadap <i>S. aureus</i> Periode Oktober 2011–September 2012	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Surat Izin Penelitian.....	57
Lampiran 2. Surat Keterangan Selesai Penelitian..	58



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) adalah mikroorganisme yang secara umum ditemukan berkolonisasi pada beberapa daerah anatomi individu yang sehat seperti rongga hidung dan kulit. Diperkirakan, 50% individu dewasa bertindak sebagai *carrier S. aureus* baik secara *persistent* maupun *intermittent* (Werteim *et al.*, 2005). Mikroorganisme ini bisa menjadi patogen serbaguna yang mampu menyebabkan berbagai macam infeksi akibat tingkat virulensinya yang tinggi. Infeksi *S. aureus* berkisar dari infeksi kulit yang umum, seperti furunkulosis dan impetigo, infeksi traktus urinarius, infeksi traktus respiratorius, infeksi pada mata dan *central nervous system* (CNS), infeksi muskuloskeletal, dan bisa menyebabkan bakteremia serta endokarditis (Gemmell *et al.*, 2006).

Ketika penisilin pertama kali ditemukan tahun 1940, infeksi *S. aureus* dapat diatasi secara efektif, namun beberapa tahun berikutnya yakni tahun 1942 dilaporkan kasus mengenai *S. aureus* yang resisten terhadap penisilin. Metisilin diperkenalkan pada 1959 untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh jenis-jenis *S. aureus* yang resisten penisilin. Hanya dua tahun kemudian, laporan dari para peneliti menyatakan bahwa *S. aureus* telah menjadi resisten terhadap metisilin (EPIC, 2006). Resistensi *S. aureus* tidak hanya terjadi pada metisilin tetapi juga untuk semua antibiotik β -laktam termasuk penisilin dan sefalosporins (Weems, 2001). Selain itu, resistensi silang terhadap antibiotik non β -laktam seperti eritromisin, klindamisin, gentamisin, kotrimoksazol dan siprofloksasin juga terjadi (Chambers, 2001).

MRSA, sejak ditemukan epidemi pertamanya di Amerika Serikat pada 1968 hingga kini, masih menjadi masalah utama infeksi nosokomial (*4th symposium of IARW*, 2007). MRSA adalah penyebab utama infeksi di rumah sakit dan telah meluas dengan cepat di banyak bagian dunia (CDC, 2006). Di samping menjadi masalah di rumah sakit (*Hospital-associated MRSA=HA-MRSA*), MRSA juga makin banyak ditemukan pada orang-orang di masyarakat (*Community-associated*

MRSA=CA-MRSA) (Muto, 2006). Di Asia, prevalensi MRSA cukup tinggi, seperti di Taiwan mencapai 60%, Cina 20%, Hong Kong 70%, Filipina 5%, dan Singapura 60% (Bell dan Turnidge, 2002). Sementara di Indonesia prevalensinya bertengger di angka 23,5% (*4th symposium of IARW*, 2007).

Antibiotik yang selama ini dijadikan sebagai alternatif untuk penanganan MRSA yaitu vankomisin, klindamisin, tetrasiklin, kotrimoksazole, dan linezolid (Gemmell *et al.*, 2006; Gorwitz *et al.*, 2006; Katzung, 2010; Jawetz *et al.*, 2007). Namun antibiotik yang digunakan sebagai *drug of choice* untuk infeksi MRSA adalah vankomisin. Vankomisin merupakan antibiotik yang termasuk dalam golongan glikopeptida. Adapun mekanisme kerja vankomisin adalah menghambat sintesis dinding sel bakteri. Vankomisin berikatan dengan ujung *D-alanyl-D-alanine* dari unit prekursor dinding sel, sehingga mengganggu sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri (Katzung, 2010). Semakin tinggi penggunaan antibiotik semakin tinggi pula tekanan selektif proses evolusi dan poliferasi strain mikroorganisme yang bersifat resisten (Yim, 2007). Peningkatan penggunaan vankomisin untuk terapi MRSA bukan tidak mungkin meningkatkan resiko terjadinya resistensi *S. aureus* yang semakin luas akibat pemberian antibiotik yang tidak rasional. Resistensi terhadap antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi MRSA dilaporkan telah terjadi di berbagai belahan dunia (Jones *et al.*, 2008 ; Murthy *et al.*, 2008)

Kasus berkurangnya sensitifitas *S.aureus* terhadap vankomisin dilaporkan pertama kali pada 1996. Sejak itu, *vancomycin-intermediate staphylococcus aureus* (VISA) dilaporkan terjadi di Eropa, Amerika Serikat, dan Asia. Enam tahun kemudian, telah dilaporkan terjadi kasus pertama *vancomycin-resistant staphylococcus aureus* (VRSA) di Amerika Serikat (Tenover, Biddle, dan Lancaster, 2001). Mekanisme resistensi dan berkurangnya sensitifitas *S.aureus* terhadap vankomisin diperkirakan terkait dengan perubahan dan pengaturan ulang dinding sel bakteri. Resistensi terhadap vankomisin dimediasi oleh gen *van A* yang spesifik untuk glikopeptida (Katzung, 2010).

Munculnya VISA dan VRSA menjadi berbahaya karena akan mempersulit penanganan *S.aureus* multiresisten di rumah sakit dan dapat meningkatkan angka

mortalitas akibat infeksi. Masalah saat ini menjadi dua kali lipat, selain pilihan terapi antibiotik yang terbatas, *S.aureus* juga cenderung resistensi terhadap antibiotik yang dijadikan *drug of choice*. Penelitian mengenai pola kepekaan *S.aureus* penting dilakukan secara berkala. Informasi mengenai ini dapat dijadikan sebagai landasan dalam memilih antibiotik yang paling tepat untuk mengatasi infeksi *S.aureus* , sehingga mampu mencegah terjadinya resistensi yang lebih luas.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola kepekaan bakteri *S.aureus* terhadap antibiotik vankomisin di RSMH Palembang periode bulan Oktober 2011-Oktober 2012?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum
Mengetahui pola kepekaan bakteri *S.aureus* terhadap antibiotik vankomisin di RSMH Palembang.
2. Tujuan Khusus:
 - a. Mengetahui berapa presentase *S.aureus* yang *sensitive* terhadap antibiotik vankomisin.
 - b. Mengetahui berapa presentase *S.aureus* yang *intermediate* terhadap antibiotik vankomisin.
 - c. Mengetahui berapa presentase *S.aureus* yang *resistant* terhadap antibiotik vankomisin.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademis
 - a. Sebagai salah satu sumber data mengenai pola kepekaan bakteri *S.aureus* terhadap antibiotik vankomisin di RSMH Palembang periode bulan Oktober 2011-Oktober 2012.
 - b. Sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.
2. Manfaat Praktis
 - a. Memberikan informasi ilmiah mengenai pemilihan antibiotika yang tepat bagi pasien yang menderita infeksi *S.aureus* sehingga mampu mencegah resistensi terhadap antibiotik yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Alston, W.K., Elliott, D.A., Epstein, M.E., Hatcher, V.B., Tang, M., Lowy, F.D. 1997. *Extracellular matrix heparan sulfate modulates endothelial cell susceptibility to Staphylococcus aureus*. J Cell Physiol. 173:102-109.
- Anderson, J., Mehlhorn, A., MacGregor, V. 2007. *Community-Associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. What's in Your Neighborhood?*. Jobson Medical Information LLC. US Pharm. 32(8):3-12.
- Andrews, J. M. 2001. *Determination of minimum inhibitory concentrations*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 48 (Suppl. 1):5-16.
- Anjarwati DU dan Dharmawan AB. 2010. *Identifikasi Vankomisin Resistant Staphylococcus aureus (VRSA) Pada Membran Stetoskop di Rumah Sakit Margono Soekarjo Purwokerto*. Mandala of Health 4:2.
- Ariza J, Pujol M, Cabo J, Pena C, Fernandez N, Linares J, et al. 1999. *Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus with heterogeneous resistance to vancomycin*. Lancet. 353:1587-8.
- Bell JM, Turnidge JD. 2002. *High prevalence of oxacillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from hospitalized patients in Asia-Pacific and South Africa*. Antimicrob Agents Chemother. 46:879-81.
- Berger-Bachi B, Rohrer S. 2002. *Factors influencing methicillin resistance in staphylococci*. Arch Microbiol. 178: 165–171.
- Bierbaum G, Fuchs K, Lenz W, Szekat C, Sahl H-G. 1999. *Presence of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin in Germany*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 18:691-6.
- Borlaug, G., Davis, J.P., Fox, B.C. 2005. *Community Associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA) Guidelines for Clinical Management and Control of Transmission*. J. Clin. Microbiol.
- Brown, D.F.J., Edwards, D.I., Hawkey, P.M., Morrison, D., Ridgway, G.L., Towner, K.J., Wren, M.W.D. 2005. *Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. J Antimicrob Chemother. 56:1000– 1018.

- Castellanos RG, Fernandez GM, Marrero A, Potempa J, Coll M, Ruth XG. 2004. *On the transcriptional regulation of methicillin resistance*. J Biol Chem. 279:17888–96.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2006. *Healthcare-Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Vol. 2006.
- Chambers HF. 2001. *The changing epidemiology Staphylococcus aureus?*. Emerg. Infect. Dis. 7:178-182.
- Coombs GW, Nimmo GR, Bell JM, Huygens F, O'Brien FG, Malkowski MJ, et al. 2004. *Diversity among community methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains causing outpatient infections in Australia*. J Clin Microbiol. 42:4735–43.
- Cui, L., X. Ma, K. Sato, K. Okuma, F. C. Tenover, E. M. Mamizuka, C. G. Gemmell, M. N. Kim, M. C. Ploy, N. El-Solh, V. Ferraz, and K. Hiramatsu. 2003. *Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 41:5–14.
- Drugs. 2007. *Drug Information Online*. JPK. 8(4):177-181.
- EPIC. 2006. *Apakah organisme multi-resistan itu dan bagaimana timbulnya?*. Essential Practices in Infection Control. *Ansell Cares*. 2:1-6.
- Ganiswarna, S. G. 1995. *Farmakologi dan Terapi (Edisi 4)*. Bagian Farmakologi-Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Gemmell, Curtis G., Edwards, David I., Fraise, Adam P., et al. 2006. *Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 57, 589–608.
- Giguère, Steeve. 2007. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine (fourth edition)*. Wiley-Blackwell.
- Gorwitz, Rachel J., Jernigan, Daniel B., Powers, John H., et al. 2006. *Strategies for Clinical Management of MRSA in the Community: Summary of an*

Experts' Meeting Convened by the Centers for Disease Control and Prevention.

- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. 1997. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility.* J Antimicrob Chemother. 40:135-6.
- Holden, M.T.G., Feil, E.J., Lindsay, J.A., Peacock, S.J., Day, N.J.P., Enright, M.C. 2004. *Complete genomes of two clinical Staphylococcus aureus strains: Evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance.* PNAS. 101(26):9786-9791.
- Hood J, Cosgrove B, Curran E, Lockhart M, Thakker B, Gemmell C, et al. 2000. *Vancomycin-intermediate resistant Staphylococcus aureus in Scotland.* Abstracts of the 4th Decennial International Conference on Nosocomial and HealthCare-Associated Infections, Mar 2000, Atlanta, Georgia. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2000.
- Howe RA, Bowker KE, Walsh TR, Feest TG, MacGowan AP. 1998. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus.* Lancet: 351:602.
- Ito T, Kuwahara K, Hiramatsu K. 2007. *Staphylococcal cassette chromosome mec (SCC mec) analysis of MRSA.* Methods Mol Biol. 391:87-102.
- Ito T, MaXX, TakeuchiF et al. 2004. *Novel typeV staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC.* Antimicrob Agents Chemother.
- Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. 2003. *Insights on antibiotic resistance of Staphylococcus aureus from its whole genome: genomic island SCC.* Drug Resist Update. 6: 41-52.
- Jawetz, E., J.L. Melnick., E.A. Adelberg., G.F. Brooks., J.S. Butel., dan S.A. Morse. 2007. *Mikrobiologi Kedokteran* (Edisi ke-23). Alih bahasa : Huriawati Hartanto et al. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, Indonesia, hal 225-230.
- Jones RN, Ross JE, Castanheira M, et al. 2008. *United States resistance surveillance results for linezolid.* Diagn Microbiol Infect Dis. 62: 416-426.

- Kantzanou M, Tassios PT, Tseleni-Kotsovili A, Legakis NJ, Vatopoulos AC. 1999. *Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 43:729-31.
- Katzung, Bertram G. 2010. Farmakologi Dasar dan Terapi (Edisi 7). EGC, Jakarta, hal. 749-767.
- Lowy FD. 1998. *Staphylococcus aureus infections*. N Engl J Med. 339: 520–532.
- Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. 2008. *Biology of Microorganisms* (12th edition). San Francisco: Pearson.
- Mansjoer *et al.* 2001. *Kapita Selektta kedokteran Edisi Ketiga*. Jakarta: FKUI.
- Murthy MH, Olson ME, Wickert RW, *et al.* 2008. *Daptomycin nonsusceptible methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA 300 isolate*. J Med Microbiol. 57: 1036–1038.
- Muto CA. 2006. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus control: we didn't start the fire, but it's time to put it out*. Infect Control Hosp Epidemiol. 27:111-5.
- NCCLS. 2006. *Performance standards for antimicrobial susceptibility tests; Sixteenth Informational supplement. CLSI document M100-S16*. Clinical and Laboratory Standards institute, Wayne.
- Noble, W. C., Z. Virani, and R. G. A. Cree. 1992. *Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC-12201 to Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett. 93:195–198.
- Oliveira, DC and de Lencastre, H. 2002. *Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 46: 2155–2161.
- Pe'richon B, Courvalin P. 2009. *VanA-Type Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 4580–4587.

- Ploy MC, Grélaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. 1998. *First clinical isolate of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital.* Lancet;351:1212.
- Pratiwi, Sylvia T. 2008. Mikrobiologi farmasi. Erlangga. Jakarta.
- Prescott LM, Harley JP, Klein DA. 2002. Microbiology (5th Ed). Boston: McGraw-Hill.
- Quick, J., 1997. *Managing Drug Supply.* Humani Press. New York.
- Reese, R., et.al. 2000. *Handbook of Antibiotics (third edition).* Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 20:411-414
- Riftania, FM. 2009. *Kajian Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak Rawat Jalan Terdiagnosa Infeksi Saluran Pernapasan Atas di RSUD Pandan Arang Boyolali.* Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta. hal. 4-14.
- Rowland, MH and Skykes, T. 1998. *The betalactamase of Staphylococcus aureus.* London, Academic Press. 33-81.
- Sampathkumar, P. 2007. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, The Latest Health Scare.* Mayo Clin Proc. 82(12):1463-1467.
- Siswandono dan Soekardjo, B. 2000. Kimia Medisinal (Edisi 2). Surabaya: Airlangga University Press. hal. 291-303.
- Smith T, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster ML, Robinson-Dunn B, et al. 1999. *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical significance.* N Engl J Med. 340:493-501.
- Sukumar, M. 2010. *Penicillin Production from Transformed Protoplast of Penicillium chrysogenum by Fermentation.* Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics. J.Microbiol. 1 (1): 1-5.
- 4th Symposium of Indonesia Antimicrobial Resistance Watch (IARW). 2007. MRSA Update: Diagnosis dan Tatalaksana SIMPOSIA - Edisi Agustus 2007 (Vol.7 No.1)

- Tenover F, Biddle J, Lancaster M. 2001. *Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis. 7: 327–332.
- Tiwari, HK dan Sen, MR. 2006. *Emergence of vancomycin resistant Staphylococcus aureus (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India*. BMC Infectious Diseases. 6:156
- Todar, K. 2005. *Todar_s online textbook of bacteriology: the genus Bacillus*. University of Wisconsin- Madison, Department of bacteriology.
- Vardanyan, Ruben and Hruby, Victor J. 2006. *Synthesis of essential drugs*. Elsevier Science.
- Weems JJ. 2001. *The many faces of Staphylococcus aureus infections*. Postgraduate Med. 110(4): 24-36.
- Wertheim H, Melles D, Vos M, et al. 2005. *The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections*. Lancet Infect Dis. 5: 751–762.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. 2004. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis. 39:309–317.
- Wong SS, Ho PL, Woo PC, Yuen KY. 1999. *Bacteremia caused by staphylococci with inducible vancomycin heteroresistance*. Clin Infect Dis. 29:760-7.
- Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. 2006. *Increased Vancomycin MICs for Staphylococcus aureus Clinical Isolates from a University Hospital during a 5-Year Period*. J Clin Microbiol 44(11): 3883–3886.
- Yim, G. 2007. *Attack of the Superbug: Antibiotik Resistance*.