

Pola Kepekaan Bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap Antibiotik Vancomycin di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Afifurrahman¹, K. Husni Samadin², Syahril Aziz³

1. Program Studi Pendidikan Dokter
 2. Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 3. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
- Jl. dr. Moh. Ali Komplek RSMH Palembang Madang Sekip, Palembang, 30126, Indonesia

Email: afifurrahman.rizal@gmail.com

Abstrak

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri penyebab Infeksi tersering di dunia. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* merupakan strain *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap aktivitas antibiotik golongan β -laktam dan antibiotik non- β -laktam. Saat ini glikopeptida *vancomycin* adalah obat pilihan (*drug of choice*) untuk terapi infeksi MRSA. Peningkatan penggunaan *vancomycin* dan pemberiannya yang tidak tepat untuk terapi MRSA memungkinkan terjadinya peningkatan resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap *vancomycin*. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola kepekaan bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik *vancomycin* di RSMH Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian *descriptive observational* dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Data penelitian ini berasal dari data sekunder hasil uji kepekaan yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSMH Palembang periode Oktober 2012-September 2013. Didapatkan Jumlah Isolat *Staphylococcus aureus* sebanyak 1118 dari berbagai spesimen klinis. Spesimen dengan Isolat *S.aureus* terbanyak berasal dari sputum (327 isolat). Dari uji kepekaan didapatkan hasil 19 isolat dengan diameter zona hambat ≥ 12 mm, 1 isolat dengan diameter zona hambat 10-11mm dan 1098 isolat dengan diameter zona hambat ≥ 12 mm. Dari 1118 isolat *S.aureus* positif didapatkan 19 isolat (1,7%) adalah *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA), 1 isolat (0,1%) adalah *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) dan 1098 isolat (98,2%) adalah *VSSA Vancomycin Sensitive Staphylococcus aureus* (VSSA).

Kata kunci: *Staphylococcus aureus*, *Vancomycin*, Pola kepekaan terhadap antibiotik, VRSA, VSSA, VISA.

Abstract

Staphylococcus aureus is the most common bacteria that cause infections in the world. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) is a *Staphylococcus aureus* strain that resistant to β -lactam and non- β -lactam antibiotics. Currently, glycopeptide *vancomycin* is the drug of choice for the treatment of MRSA infections. Increase use and improper administration of *vancomycin* for MRSA treatment may increased resistance of *Staphylococcus aureus* to *vancomycin*. Therefore, the purpose of this study was to determine the susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* to *vancomycin* in RSMH Palembang. This study was a descriptive observational study using cross-sectional approach. The research data was derived from secondary data of susceptibility test results obtained from the Clinical Microbiology Laboratory of RSMH Palembang from October 2012-September 2013. The total number of isolates that contain *Staphylococcus aureus* from various clinical specimens are 1118 isolates. Specimens with the most *S.aureus* isolates are from sputum (327 isolates). Susceptibility test data showed 19 isolates with inhibition zone diameter ≥ 12 mm, 1 isolates with inhibition zone diameter 10-11mm and 1098 isolates with inhibition zone diameter ≥ 12 mm. From 1118 *S.aureus* isolates, 19 isolates (1.7%) is *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA), 1 isolate (0.1%) is *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) and 1098 isolates (98.2%) is *Vancomycin Sensitive Staphylococcus aureus* (VSSA).

Keywords: *Staphylococcus aureus*, *Vancomycin*, Antibiotic susceptibility pattern, VRSA, VSSA, VISA.

1. Pendahuluan

Staphylococcus aureus merupakan salah satu bakteri penyebab Infeksi tersering di dunia. Tingkat keparahan infeksi pun bervariasi, mulai dari infeksi minor di kulit (furunkulosis dan impetigo), infeksi traktus urinarius, infeksi traktus respiratorius, sampai infeksi pada mata dan *Central Nervous system* (CNS)¹. *Staphylococcus* berasal dari kata *staphyle* berarti kelompok buah anggur, *coccus* berarti bulat dan *aureus* berarti keemasan². Kuman ini sering ditemukan berkolonisasi sebagai flora normal pada kulit rongga hidung manusia. Diperkirakan 50% individu dewasa merupakan *carrier Staphylococcus aureus*, akan tetapi keberadaan *Staphylococcus aureus* pada saluran pernapasan atas dan kulit pada individu sehat jarang menyebabkan penyakit. Infeksi serius dari *Staphylococcus aureus* dapat terjadi ketika sistem imun melemah yang disebabkan oleh perubahan hormon, penyakit, luka, penggunaan steroid atau obat lain yang mempengaruhi imunitas².

Saat ini, *Staphylococcus aureus* menjadi masalah yang sangat serius karena peningkatan resistensi bakteri ini terhadap berbagai jenis antibiotik (*Multi Drug Resistance*). *Staphylococcus aureus* memiliki kemampuan adaptasi yang luar biasa sehingga bisa resisten pada banyak antibiotik. Pandemi dari *antibiotic resistant Staphylococcus aureus* pertama kali muncul 60 tahun yang lalu³. Antibiotik yang menjadi korban dari *Staphylococcus aureus* saat itu adalah *Penicillin*. *Penicillin* pertama muncul pada tahun 1940 dan dalam waktu 10 tahun, *Penicillin* sudah tidak efektif untuk tatalaksana *Staphylococcus aureus*. Hingga akhirnya *Penicillin resistant Staphylococcus aureus* menjadi pandemik sepanjang akhir tahun 1950an hingga awal tahun 1960an³.

Untuk menangani *Penicillin resistant Staphylococcus aureus*, munculah *Methicillin* pada tahun 1959. Akan tetapi, 2 tahun setelah antibiotik di perkenalkan untuk penanganan *Penicillin-resistant Staphylococcus aureus*, kasus *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) telah dilaporkan³. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* merupakan strain *Staphylococcus aureus* yang telah resisten terhadap aktivitas antibiotik golongan β -laktam, termasuk golongan *penicillinase-resistant penicillins* (*oxacillin*, *methicillin*, *nafcillin*, *cloxacillin*, *dicloxacillin*), *cephalosporin* dan *carbapenem*. Selain itu, resistensi silang juga terjadi pada antibiotik non- β -laktam seperti eritromisin, klindamisin, gentamisin, kotrimoksazol, dan siprofloksasin. Pada saat ini prevalensi rata-rata MRSA sebagai salah satu penyebab utama infeksi nosokomial di berbagai rumah sakit di seluruh dunia (pandemi) mencapai rata-rata 50% sejak era 1980-an. Di Asia, prevalensi MRSA cukup tinggi, seperti di Taiwan

mencapai 60%, Cina 20%, HongKong 70%, Filipina 5%, Singapura 60% dan Indonesia 23,5%⁴.

Antimikroba yang digunakan untuk mengatasi infeksi MRSA dan belum menimbulkan resistensi hingga saat ini adalah vankomisin, oksazolidinon (linezolid) dan ketolida (telitromisin) serta mupirosin topika. Saat ini, Glikopeptida *Vancomycin* adalah obat pilihan (*drug of choice*) untuk terapi infeksi MRSA⁴. Akan tetapi, peningkatan penggunaan *Vancomycin* dan pemberiannya yang tidak tepat untuk terapi MRSA memungkinkan terjadinya peningkatan resistensi *Staphylococcus aureus* terhadap *Vancomycin*. Tahun 1966 di Jepang, Galur MRSA yang turun kepekaannya terhadap glikopeptida pertama kali dilaporkan. Sejak itu, *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) dilaporkan terjadi juga di Eropa, Amerika Serikat, dan Asia⁵. Enam tahun kemudian, dilaporkan terjadi Kasus pertama *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA) di Amerika Serikat (Smith, Pearson, dan Wilcox, 1999). Di Indonesia pada tahun 2010 dilakukan penelitian pola kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap *Vancomycin* di Rumah Sakit Margono Soekarjo Purwokerto, dan ditemukan VRSA pada 10 dari 64 isolat (15,6%) dari membran stetoskop⁶. Di Palembang, telah dilakukan uji pola kepekaan *staphylococcus aureus* terhadap antibiotik *Vancomycin* di RSMH Palembang pada periode Oktober 2011-September 2012, dan didapatkan hasil 38 isolat dari 1552 isolat (2,4%) termasuk dalam *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA)⁷.

Munculnya VISA dan VRSA sangat berbahaya karena dapat mempersulit penanganan *Staphylococcus aureus* multiresisten di rumah sakit dan bisa meningkatkan angka mortalitas akibat infeksi *Staphylococcus aureus*. Oleh karena itu, penelitian mengenai pola kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap *Vancomycin* sebagai *Drug of choice* perlu dilakukan secara berkala. Informasi ini dapat dijadikan landasan dalam pemilihan antibiotik yang paling tepat untuk *Staphylococcus aureus* dan juga untuk mencegah terjadinya resistensi yang lebih luas.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *descriptive observational* dengan menggunakan desain *cross sectional* untuk mengetahui pola kepekaan bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik *Vancomycin* dengan sumber data sekunder hasil uji kepekaan yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Muhammad Hoesin Palembang.

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah semua hasil biakan *Staphylococcus aureus* yang berasal dari sampel klinis semua pasien dari tiap departemen di Rumah Sakit Muhammad Hoesin Palembang dan dikirimkan ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik pada bulan Oktober 2012

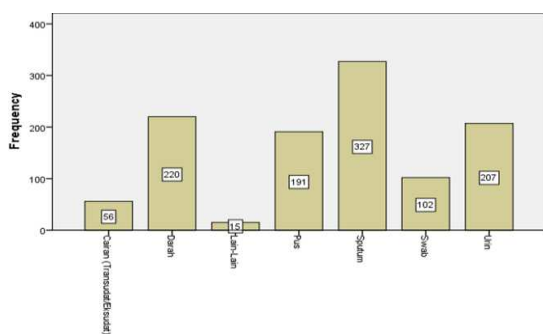
– September 2013. Besar sampel tidak dihitung dan teknik sampling yang digunakan adalah *non-probability sampling* dengan jenis *consecutive sampling*. Penelitian ini menggunakan program SPSS 21.0 untuk melakukan pengolahan data. Pada penelitian ini, peneliti mengumpulkan data berupa: distribusi isolat *Staphylococcus aureus* pada spesimen klinis, distribusi frekuensi isolat *Staphylococcus aureus* berdasarkan periode dan pola kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap *Vancomycin*.

3. Hasil

Pada penelitian mengenai pola kepekaan bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik *Vancomycin* di RSMH Palembang pada periode Oktober 2012-September 2013, peneliti mendapatkan jumlah spesimen dengan isolat *Staphylococcus Aureus* sebanyak 1118 spesimen. Spesimen yang didapatkan telah diseleksi melalui kriteria inklusi dan eksklusi. Jenis-jenis spesimen klinik yang didapatkan adalah sputum, urin, darah, pus, swab (tenggorokan, vagina, telinga, hidung, mata, mulut, dsb), cairan transudat dan eksudat (Cairan bulla, C.sendi, C.pleura, C.vitreus, dsb) dan lain-lain (biopsi jaringan, tinja, LCS dsb.). Rinciannya dapat dilihat pada Tabel 1 dan Grafik 1. Berdasarkan Tabel 1 dan Grafik 1, didapatkan data distribusi frekuensi isolat *Staphylococcus aureus* di RSMH Palembang pada Periode Oktober 2012-September 2013 terbanyak terdapat pada spesimen klinis sputum (n=327) kemudian darah (n=220), urin (n=207), pus (n=191), swab (n=102) serta cairan (transudat/eksudat).

Tabel 1. Distribusi Isolat *Staphylococcus aureus* pada Spesimen Klinis

Spesimen klinis	Frekuensi (n)	Persen (%)
Cairan (Transudat/Eksudat)	56	5
Darah	220	19,7
Pus	191	17,1
Sputum	327	29,2
Swab	102	9,1
Urin	207	18,5
Lain-lain	15	1,3
Total	1118	100

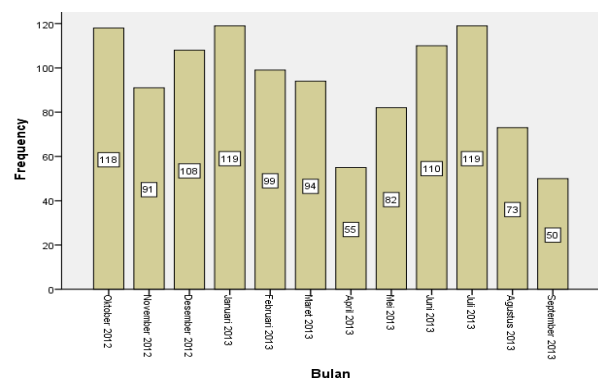


Grafik 1. Distribusi Isolat *Staphylococcus aureus* pada Spesimen Klinis

Selain data mengenai sepesimen klinis didapatkan juga data frekuensi isolat *Staphylococcus aureus*, selama periode Oktober 2012-September 2013. Dari data tersebut, didapatkan hasil jumlah frekuensi *Staphylococcus aureus* terbanyak terdapat pada bulan Januari 2013 dan Juli 2013 dengan 119 spesimen. Sedangkan isolat paling sedikit didapatkan pada bulan September 2013 (50 isolat) dan April 2013 (55 isolat). Rincian lebih lengkap dapat dilihat pada Tabel 2 dan Grafik 2.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Isolat *Staphylococcus aureus* Periode Oktober 2012-September 2013

Periode	Frekuensi (n)	Persen (%)
Oktober 2012	118	10.6
November 2012	91	8.1
Desember 2012	108	9.7
Januari 2013	119	10.6
Februari 2013	99	8.9
Maret 2013	94	8.4
April 2013	55	4.9
Mei 2013	82	7.3
Juni 2013	110	9.8
Juli 2013	119	10.6
Agustus 2013	73	6.5
September 2013	50	4.5
Total	1118	100.0

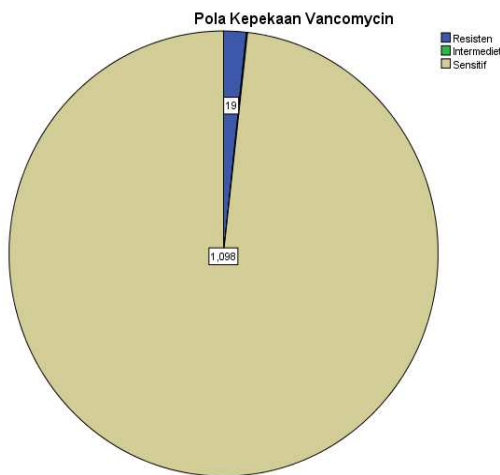


Grafik 2. Distribusi Frekuensi Isolat *Staphylococcus aureus* Periode Oktober 2012-September 2013

Dari total keseluruhan spesimen *Staphylococcus aureus* yang berhasil diidentifikasi, dilakukan tes uji kepekaan antibiotik *Vancomycin* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Dari data yang diolah, didapatkan 19 isolat dengan *S.aureus* positif merupakan VRSA (1,7%), 1 isolat VISA (0,1%) dan 1098 isolat VSSA (98,2%). Hasil dapat diamati pada Tabel 3 dan Gambar 1.

Tabel 3. Pola Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap Vancomycin

Kategori Kepekaan	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Resisten	19	1.7
Intermediet	1	.1
Sensitif	1098	98.2
Total	1118	100.0



Gambar 10. Diagram Pola Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap Vancomycin

Kemudian, dengan metode *Crosstab* SPSS, dilakukan pengolahan data untuk mencari hubungan antara hasil uji Pola Kepekaan *Vancomycin* terhadap *Staphylococcus aureus* dengan spesimen klinis. Didapatkan jumlah *VRSA* terbanyak pada Sputum dan Urin dengan jumlah masing-masing 5. Hasil lengkapnya bisa dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap Vancomycin berdasarkan Spesimen Klinis

Spesimen Klinis	Pola Kepekaan Vancomycin			Total
	Resisten	Intermediet	Sensitif	
Cairan (Transudat/Eksudat)	0	0	56	56
Darah	4	1	215	220
Lain-Lain	0	0	15	15
Pus	4	0	187	191
Sputum	5	0	322	327
Swab	1	0	101	102
Urin	5	0	202	207
Total	19	1	1098	1118

4. Pembahasan

Vancomycin merupakan obat pilihan utama (*drug of choice*) yang digunakan untuk terapi pada kasus infeksi

yang disebabkan oleh *Metichillin Resistan Staphylococcus aureus (MRSA)*. Peningkatan penggunaan antibiotik *Vancomycin* untuk kasus *MRSA* menyebabkan terjadinya proses adaptasi yang dilakukan oleh bakteri *Staphylococcus aureus*. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya penurunan sensitifitas *Vancomycin* terhadap *Staphylococcus aureus*, sehingga munculah dua galur strain *Staphylococcus aureus* yang menurun kepekaannya. Pertama, *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus (VISA)*, yang berkaitan dengan modifikasi tempat ikatan D-alanin-D-alanin pada peptidoglikan, yang menyebabkan penebalan dinding sel dari *Staphylococcus aureus*. Galur yang kedua adalah *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*. Pada galur ini telah terjadi akuisisi dari gen *vanA* dari *Enterococcus spp* yang dibawa oleh transposon *Tn1546* melalui mekanisme Transfer Gen Horizontal, sehingga terjadilah resistensi (Pe'richon dan Courvalin, 2009). Strain *VISA* dan *VRSA* telah dilaporkan diberbagai tempat diseluruh penjuru dunia, sehingga pada bahasan ini peneliti akan membandingkan hasil penelitian ini dengan penelitian-penelitian lain di dunia selama 10 tahun terakhir.

Tabel 5. Perbandingan Hasil Uji Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap Vancomycin antar penelitian

Strain	Afifurrahman (2012-2013)	Syaiful (2011-2012)	Anjarwati (2010)	Tiwari (2002-2005)	Wang (2000-2004)					
<i>S. aureus</i>	Palembang, Indonesia	Palembang, Indonesia	Purwokerto, Indonesia	India	Amerika					
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>VRSA</i>	19	1,7	38	2,4	10	15,6	2	0,25	0	0
<i>VISA</i>	1	0,1	1	0,1	0	0	6	0,75	1	0,01
<i>VSSA</i>	1098	98,2	1513	97,5	54	84,4	775	99	6002	99,99
Total	1018	100	1552	100	64	100	783	100	6003	100

Keterangan:

- *VSSA* : *Vancomycin Sensitive Staphylococcus aureus*
- *VISA* : *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*
- *VRSA* : *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*

Pada Tabel 5 dapat kita lihat perbandingan hasil penelitian mengenai Hasil Uji Kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap *Vancomycin* antar penelitian di berbagai tempat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wang di Amerika pada tahun 2000-2004 mengungkapkan bahwa tidak ada sama sekali kasus *VRSA* dari 6003 isolat. Sedangkan, pada penelitian yang dilakukan oleh Tiwari di India pada tahun 2002-2005 muncul kasus *VRSA* sebanyak 2 solat dari 783 isolat (0,25%). Di Indonesia, berdasarkan penelitian dari Anjarwati pada tahun 2010 di purwokerto, didapatkan hasil 10 isolat dari 64 isolat dikonfirmasi sebagai *VRSA* (15,6%). Di Palembang pun, pada tahun 2011-2012 telah dilakukan penelitian serupa di Rumah Sakit Muhammad Hoesin oleh Syaiful dan didapatkan hasil

38 isolat dari 1552 isolat termasuk dalam kategori VRSA (2,4%). Penelitian tersebut kemudian dilanjutkan kembali pada periode Oktober 2012-September 2013 yang didapatkan hasil 19 isolat dengan *S.aureus* positif merupakan VRSA (1,7%), 1 isolat termasuk VISA (0,1%) dan 1098 termasuk VSSA (98,2%).

Perbedaan-perbedaan yang terjadi dari hasil penelitian tersebut merupakan hal yang wajar terjadi. Hal tersebut dapat terjadi karena perbedaan manajemen penggunaan *Vancomycin* di rumah sakit. Di Purwokerto, didapatkan persentase VRSA yang cukup tinggi (15,6%) jika dibandingkan dengan Palembang pada tahun 2012-2013 (1,7%). Sehingga bisa dikatakan penggunaan *Vancomycin* di Purwokerto lebih tinggi daripada di Palembang. Di Palembang, jika dibandingkan jumlah VRSA pada periode Oktober 2011-September 2012 (2,4%) dengan penelitian terbaru pada periode Oktober 2012-September 2013 (1,7%), didapatkan penurunan persentase kejadian sebanyak 0,7%. Hal tersebut menunjukkan adanya peningkatan kualitas dalam manajemen penggunaan *Vancomycin* di Rumah Sakit Muhammad Hoesin Palembang. Akan tetapi angka tersebut masih termasuk buruk jika dibandingkan dengan India (0,25%) dan Amerika (0%), yang berarti penggunaan *Vancomycin* di India dan Amerika lebih terkontrol dan lebih minimal bila dibandingkan dengan Indonesia.

Penurunan sensitivitas *Vancomycin* dapat disebabkan oleh manajemen penggunaannya yang kurang tepat sehingga memungkinkan bakteri *Staphylococcus aureus* untuk menjadi resisten. Untuk mencegah resistensi, penggunaan *Vancomycin* sebaiknya digunakan pada indikasi kasus-kasus berat seperti sepsis endokarditis dan meningitis, serta pada pasien resiko tinggi seperti pasien yang menjalani dialisis, pasien dengan neutropenia dan pasien yang menggunakan vena sentral. Penggunaan *Vancomycin* sebagai terapi defenitif harus pada pasien dengan hasil uji laboratorium yang terbukti positif terinfeksi bakteri jenis *Meticillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Coagulase-negative staphylococci* dan *Clostridium difficile*. Oleh karena itu, pengetahuan yang mendalam mengenai indikasi penggunaan *Vancomycin* sangat dibutuhkan oleh para dokter untuk bisa mencegah manajemen penggunaannya yang kurang tepat. Walaupun angka kejadian VISA dan VRSA di Palembang periode Oktober 2012-September 2013 cukup sedikit, masalah utama yang ditakutkan adalah terjadinya transfer gen horizontal dari VISA atau VRSA dari satu pasien ke pasien lainnya sehingga dapat terjadi endemik. Selain itu, masih sedikit sekali data mengenai epidemiologi ataupun faktor resiko untuk terjadinya transfer gen horizontal pada VISA dan VRSA, sehingga diperlukan penelitian lanjutan yang agar dapat menjelaskan mengenai mekanisme resistensi, faktor resiko, penatalaksanaan yang tepat dan cara mencegah

penyebaran kasus resistensi pada kasus resistensi *Vancomycin* terhadap *Staphylococcus aureus*.

5. Kesimpulan

Jumlah isolat *Staphylococcus aureus* dari berbagai jenis spesimen klinis yang berbeda adalah 1118 isolat dengan *Vancomycin Sensitive Staphylococcus aureus* (VSSA) ditemukan sebanyak 1098 isolat (98,2%), *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus* (VISA) ditemukan sebanyak 1 isolat (0,1%) dan *Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus* (VRSA) ditemukan sebanyak 19 isolat (1,7%). Ditemukannya kasus VISA dan VRSA menunjukkan bahwa kepekaan *Staphylococcus aureus* terhadap *Vancomycin* telah menurun, sehingga sebaiknya penggunaan *Vancomycin* di Rumah Sakit mulai dibatasi dan hanya diindikasikan pada *Staphylococcus aureus* yang positif resisten terhadap antibiotik β -laktam dan indikasi kasus berat.

Daftar Acuan

1. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, MT 59840, USA www.thelancet.com Published online March 5, 2010.
2. Syahrurachman A, Chatim A, Soebandrio A, Karuniawati A, et al. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Edisi revisi. Binarupa Aksara; 1993.
3. Oliveira DC, Tomasz A, Lencastre HD. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. THE LANCET Infectious Diseases Vol 2. March 2002.
4. Yuwono. 2012. Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Halaman 1-3, 10, 15.
5. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997 (In press).
6. Anjarwati DU dan Dharmawan AB. 2010. IDENTIFIKASI VANCOMYCIN RESISTANT *Staphylococcus aureus* (VRSA) PADA MEMBRAN STETOSKOP DI RUMAH SAKIT MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO. Mandala of Health. Volume 4, Nomor 2, Mei 2010. hal 90
7. Syaiful I. 2013. Pola Kepekaan Bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik Vankomisin di RSMH Palembang periode oktober 2011- september 2012. FK Unsri. 4:50.