

MANFAAT PENAMBAHAN SULBAKTAM PADA SEFOPERAZON TERHADAP METISILIN RESISTEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* POSITIF ENZIM BETALAKTAMASE

Additional Benefits of Sulbactam on Sefoperazon to Methysiline Resistent Staphylococcus Aureus Enzyme Betalaktamase Positives

Ance Roslina

Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Abstrak

Latar Belakang. Metisilin Resisten *Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan salah satu bakteri patogen penyebab infeksi. Bakteri ini penting karena resistensinya terhadap antibiotik betalaktam dan kecenderungannya menjadi resisten terhadap antibiotik lainnya. **Tujuan.** Penelitian ini dilakukan untuk penentuan Kadar Hambat Minimum (KHM) untuk mengetahui kadar inhibisi MRSA terhadap antibiotik Sefaperazon dan campuran Sefaperazon Sulbaktam. KHM Sefoperazon terhadap MRSA berkisar $\geq 50-100\%$, sedang KHM Sefoperazon Sulbaktam $\geq 1,56-100\%$. **Metode.** Uji difusi metode Kirby Bauer dengan menggunakan konsentrasi yang sesuai dengan uji dilusi juga dengan menggunakan konsentrasi yang ada dipasaran. MRSA memberikan reaksi sensitif pada konsentrasi $\geq 6,25\%$. **Hasil.** Pada uji difusi terhadap konsentrasi obat dipasaran, Sefoperazon Sulbaktam konsentrasi 50/50 MRSA bereaksi sensitif sebanyak (6,7%), konsentrasi 70/30 (33,4%), konsentrasi 60/40 (80%) dan pada konsentrasi 80/20 (100%). **Kesimpulan.** Sulbaktam dapat menurunkan resistensi bakteri penghasil β -laktamase.

Kata kunci: Antibiotik Sefoperazon, Meticillin Resisten *Staphylococcus aureus*

Abstract

Background. MRSA is one of the pathogenic bacteria that cause of infection. Its resistance against β -lactam and its tendency against other antibiotics make it an important bacteria. Combination of β -lactam antibiotic with β -lactamase inhibitor has been proven to overcome resistance caused bay β -lactamase production. **Objective.** In this research the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) test was also performed to measure the inhibition level of MRSA to Sefoperazon and Sefoperazon Sulbactam. The MIC giants in this research were the range of 156-100%. The increase of MIC can caused MRSA resistant to not only one antibiotic but also to some antibiotics. **Methods.** Diffusion test method of Kirby Bauer using the concentration same with dilution test concentration and market concentration too. In diffusion test MRSA was used sensitive in concentration $\geq 6,25\%$. **Result.** MRSA with diffution test with market concentration Sefoperazon Sulbactam 50/50 sensitive (6,7%), 70/30 (33,4%), 60/40 (80%) and concentration 80/20 (100%).

Conclusion. *Sulbactam could reduce resistance of β -lactamase producing organism to β -lactam antibiotic.*

Keywords: *Sefoperazon antibiotic, Methicillin Resistance Staphylococcus aureus*

PENDAHULUAN

Infeksi sampai saat ini masih merupakan masalah penyakit yang terus meningkat terutama di negara berkembang dengan penyebab yang terbanyak bakteri dan salah satunya adalah *Staphylococcus aureus*.^(1,2) Penanganan infeksi oleh *S.aureus* diobati dengan antibiotik golongan penisilin tetapi telah menjadi resisten seperti metisilin yang dikenal dengan *Metisilin Resistance Staphylococcus Aureus* (MRSA) bahkan terhadap senyawa antibiotik yang dicampur dengan sulbaktam⁽³⁾ Sefalosporin merupakan antibiotik golongan B-laktam yang memiliki efek bakterisidal (mematikan bakteri) dengan cara mengganggu sintesis selaput peptidoglycan dari dinding sel bakteri. Golongan B-laktam yang lain adalah golongan penisilin dan karbapenem dengan mekanisme kerja yang sama.^(4,5)

Staphylococcus termasuk dalam famili *Micrococcaceae*, bersifat Gram positif dan secara mikroskopis terlihat bersusun berkelompok seperti anggur, tidak bergerak dan tidak membentuk spora. Sering ditemukan sebagai flora normal pada kulit dan selaput lendir pada manusia. Genus *Staphylococcus* ini terdiri dari sekurang-kurangnya 30 spesies. *S.aureus* membentuk koagulasi, menghemolisis darah serta menghasilkan berbagai enzim ekstraseluler dan toksin, hal ini yang membedakannya dengan spesies *Staphylococcus* lain dan patogen pada manusia. Bakteri ini dapat menyebabkan infeksi piogenik,

supurasi dan bahkan sampai sepsikemia fatal.^(6,7)

Efektifitas antibiotika menangani infeksi harus dapat masuk kedalam sel mikroba dan bereaksi dengan mempengaruhi fungsi sel mikroba yang spesifik, tetapi antibiotika sendiri tidak termetabolisme atau inaktivasi. Target kerja antibiotika dapat pada dinding sel, membran sel, maupun pada proses metabolik pada sintesis protein, replikasi dan aktivitas lain^(7, 8). Mekanisme resistensi *S.aureus* pada antibiotik dapat terjadi melalui: 1. ekspresi betalaktamase yang diproduksi oleh *S.aureus* yang dapat menghidrolisis antibiotik sehingga menjadi tidak aktif, dan 2. terbentuknya protein pengikat penicillin 2a (PBP2a= *penicilline binding protein 2a*) yang memiliki afinitas kurang sensitif dibandingkan dengan *wild type* PBP⁽⁹⁾. Resistensi *S.aureus* terhadap antibiotik betalaktam disebabkan terjadinya perubahan produksi enzim betalaktamase yang semula bersifat induktif menjadi konstitutif⁽²⁴⁾. Enzim betalaktamase adalah suatu kumpulan enzim yang menginaktivasi golongan antibiotik betalaktam dengan cara menghidrolisis cincin betalaktam sehingga diubah menjadi asam penisilat yang tidak aktif dan digolongkan menjadi empat kelompok utama berdasarkan situs aktif, massa molekul dan struktur primernya. Secara genetik, betalaktamase pada bakteri Gram positif dikode oleh gen yang berlokasi

baik dikromosom maupun diplasmid. Pada bakteri *S.aureus*, gen yang berperan pada sintesis enzim betalaktamase terdiri dari *blaZ* yang diekspresikan oleh karena adanya induksi dari antibiotik betalaktam. Selanjutnya betalaktamase akan sintesis oleh beberapa gen lain yaitu *blaI*-gen yang berfungsi sebagai regulator yang mengatur transkripsi, *blaR1*-gen yang diperlukan pada proses induksi yang bertanggung jawab pada penghantaran sinyal dan *blaR2*-yang dapat mengatur penekanan ekspresi gen betalaktamase dan berfungsi meningkatkan fungsi represor. Produksi betalaktamase pada bakteri Gram positif berlangsung sangat lambat, sintesis betalaktamase mencapai puncak setelah 2-2,5 jam setelah proses induksi, dan bertahan pada suatu fase tertentu yaitu stasioner selama 1-3 jam. ⁽⁶⁾

Untuk mengatasi resistensi *S.aureus* terhadap antibiotik betalaktam, maka saat ini digunakan senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor betalaktamase, antara lain golongan asam klavulanat dan sulbaktam, yang bila digunakan bersama antibiotik betalaktam akan memperluas aktifitas antibiotik terhadap bakteri yang resisten terhadap obat tersebut. ^(6,7,8) Dibandingkan dengan asam klavulanat, sulbaktam lebih stabil dan mempunyai kemampuan menginduksi lebih besar. Walaupun demikian sulbaktam pada kadar rendah mampu berikatan dengan enzim betalaktamase dan bersifat irreversible, sehingga antibiotik pasangannya (betalaktam) dapat bekerja secara efektif. Sulbaktam memiliki aktifitas antibakteri rendah

dan hal ini berkaitan dengan afinitasnya terhadap PBP. Pengikatan ini berbeda untuk setiap spesies, pada *S.aureus* target utamanya adalah PBP2. ⁽⁶⁾ Efek penghambatan Sulbaktam terhadap enzim betalaktamase tidak seefektif asam klavulanat, walaupun dalam konsentrasi tinggi pada jaringan Sulbaktam lebih stabil dan dapat memberikan stimulasi induksi terhadap produksi enzim betalaktamase yang lebih baik dibandingkan dengan asam klavulanat. ^(6,8)

Kombinasi rasional inhibitor betalaktamase dengan antibiotik betalaktam menghambat enzim betalaktamase sehingga tidak dapat bekerja dengan leluasa tanpa pengrusakan oleh enzim betalaktamase. Sulbaktam (*penicillanic acid sulfone*) mempunyai kemampuan sebagai inhibitor spesifik terhadap bermacam-macam betalaktamase yang dihasilkan baik oleh Gram positif maupun Gram negatif. ⁽⁹⁾ Sulbaktam sering disebut sebagai inhibitor bunuh diri yaitu ditandai dengan sifat-sifat sebagai berikut: 1. inhibitor hanya mengarahkan pada lokasi aktif, 2. secara progresif membuat enzim tidak aktif dan bersifat irreversible dan 3. inhibitor ini menginaktifkan enzim dengan dasar satu lawan satu. ^(9,10)

Kadar hambat minimum sefoperazon adalah $\geq 64 \mu\text{g}/7\text{L}$ untuk isolat MRSA yang resisten dan $\leq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ untuk isolat yang sensitif ⁽¹⁴⁾. Secara farmakologi konsentrasi antibiotik dalam serum harus cukup menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri, jika KHM bakteri meningkat

dosis yang diperlukan lebih besar tetapi bila dosis ditingkatkan efek samping dan toksisitasnya akan meningkat.^(11,12)

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian adalah eksperimen laboratorium dengan menggunakan statistik uji tanda/Eksak Fisher untuk pengujian hipotesis. Sampel penelitian 15 stok MRSA yang diperoleh dari Bagian Mikrobiologi Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung.

Tahap Pertama: Pengujian Kadar Hambat Minimum (KHM) Sefoperazon terhadap MRSA⁽¹⁰⁾

1. Disiapkan 12 tabung reaksi, 10 tabung reaksi diisi dengan 1 ml Mueller Hinton cair sedang tabung kesebelas berisi 1ml antibiotik saja sebagai kontrol negatif dan tabung kedua belas berisi 1mln suspensi bakteri saja sebagai kontrol positif.
2. Kemudian dituangkan 1 ml larutan Sefoperazon pada tabung pertama lalu kocok rata.
3. Ambil 1 ml dari tabung pertama lalu masukkan ke tabung kedua demikian seterusnya sampai tabung kesepuluh. Kemudian ambil 1 ml larutan dari tabung kesepuluh dan buang.
4. Konsentrasi yang diperoleh semakin kecil pada tabung no 1 sampai dengan 10 dimulai dari 100; 50; 25; 12,5, 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,39; 0,19%.
5. Inokulasikan suspensi bakteri uji standar Mc Farland 0,5 setara dengan jumlah bakteri 10^8 CFU kedalam 10 tabung, masing-masing 1ml aduk rata.

6. Konsentrasi akhir setelah penambahan bakteri menjadi 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,39; 0,19 dan 0,09%, setara dengan 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,0312; 0,0156; 0,007; 0,003; 0,001; 0,0009 μ g/ml.

7. Inkubasi dalam lemari pengering selama 24 jam dan amati kekeruhan yang terjadi. Lakukan 3 kali pengulangan prosedur tersebut diatas.

Prosedur yang sama dilakukan terhadap MRSA pada Sefoperazon Sulbaktam dengan konsentrasi yang sama yaitu mulai dari 0,5-0,0009 μ g/ml, dan dilakukan tiga kali pengulangan.

Tahap kedua: Uji kepekaan MRSA metode difusi Kirby Bauer terhadap Sefoperazon Sulbaktam pada konsentrasi sama dengan uji dilusi

1. Tuang 3 ml suspensi bakteri dengan standar Mc Farland 0,5 setara dengan jumlah bakteri 10^8 CFU kemudian tambahkan agar Mueller Hinton cair sebanyak 27 ml lalu campur kepiring petri kocok homogen buat dengan ketebalan agar 4mm, didiamkan hingga media mengeras.
2. Buat 5 buah sumur pada sediaan agar dengan diameter yang sama sebesar 5 mm.
3. Tuangkan larutan Sefoperazon Sulbaktam dengan volume 0,3 ml kedalam tiap tabung dengan konsentrasi sama dengan uji dilusi yaitu 50; 25; 12,5; 6,25 dan 3,12 %, setara dengan 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625 dan 0,0312 μ g/ml.
4. Sediaan ini diinkubasikan dalam lemari pengering selama 24 jam

pada suhu 37°C dan ukur diameter zona hambat yang timbul.

5. Interpretasi diameter zona hambat yang sesuai dengan standar NCCLS, sensitif bila diameter zona hambat ≥ 21 mm dan resisten bila diameter zona hambat ≤ 14 mm.

Tahap Ketiga : Uji kepekaan MRSA metode Kirby Bauer pada konsentrasi obat yang beredar dipasaran

1. Tuang 3 ml suspensi bakteri standar Mc Farland 0,5 setara dengan jumlah bakteri 10^8 CFU kemudian tambahkan agar Mueller Hinton cair sebanyak 27 ml tuang kepiring petri kocok homogen lalu buat dengan ketebalan agar 4mm, didiamkan hingga media mengeras.
2. Buat 5 buah sumur pada sediaan agar dengan diameter yang sama sebesar 10 mm.
3. Tuangkan larutan sefoperazon sulbaktam dengan volume 0,3 ml

kedalam tiap lubang dengan perbandingan konsentrasi 50/50, 70/30, 60/40, 80/20 dan 1 lubang diisi aquades sebagai kontrol.

4. Sediaan ini diinkubasikan dalam lemari pengeras selama 24 jam pada suhu 37°C dan ukur zona hambat yang timbul.
5. Interpretasi diameter zona hambat diukur sesuai dengan standar NCCLS, sensitif bila diameter zona hambat ≥ 21 mm dan resisten bila diameter zona hambat ≤ 14 mm.

HASIL PENELITIAN

Tahap penelitian pertama adalah melihat Kadar Hambat Minimum (KHM) Sefoperazon pada 15 MRSA dan dilakukan 3 kali pengulangan, lalu dibandingkan dengan Kadar Hambat Minimum (KHM) Sefoperazon Sulbaktam terhadap 15 isolat MRSA yang sama dengan 3 kali pengulangan juga.

Tabel 1: Perbandingan Kadar Hambat Minimum Sefoperazon dengan Sefoperazon-Sulbaktam.

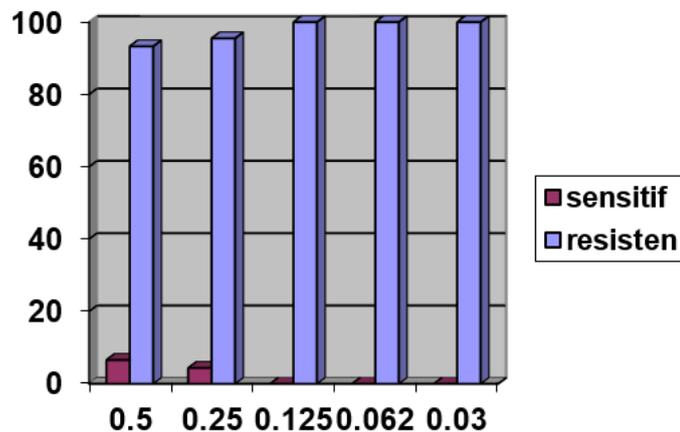
Konsentrasi µg/ml	Sefoperazon				Sefoperazon-sulbaktam				p
	R	%	S	%	R	%	S	%	
0,0009	45	100	0	0	45	100	0	0	-
0,001	45	100	0	0	45	100	0	0	-
0,003	45	100	0	0	45	100	0	0	-
0,007	45	100	0	0	37	82,3	8	17,7	0,003
0,015	45	100	0	0	35	77,8	10	22,2	<0,001
0,031	45	100	0	0	24	53,4	21	46,6	<0,001
0,062	45	100	0	0	12	26,7	33	73,3	<0,001

0,125	45	100	0	0	7	15,6	38	84,4	<0,001
0,25	43	95,5	2	4,5	1	2,3	44	97,7	<0,001
0,5	42	93,4	3	6,6	0	0	45	100	<0,001

Ket : nilai p dihitung berdasarkan uji Chi-kuadrat atau uji Eksak Fisher.

Dari tabel 1 setelah dilakukan penelitian terhadap 15 isolat MRSA dan dilakukan 3 kali pengulangan, terlihat bahwa Sefoperazon mulai

KHM 0,5-0,25 μ g/ml isolat MRSA masih resisten yaitu sebesar 95,5% (43), sedangkan yang sensitif hanya 4,5% (2) saja



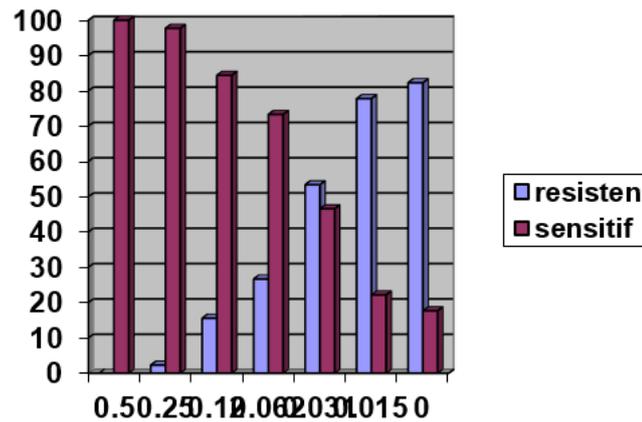
Gambar 3: Hasil uji dilusi terhadap Sefoperazon

Keterangan: Sensitif ≥ 21 mm

Resisten : ≤ 15 mm

Selanjutnya setelah dilakukan penelitian terhadap 15 isolat MRSA dengan 3 kali pengulangan, pada Sefoperazon Sulbaktam dengan konsentrasi yang sama dengan Sefoperazon tunggal. Didapat perbedaan yang bermakna dimulai dari konsentrasi 0,007 μ g/ml, didapat

isolat MRSA yang resisten 82,3% (37) dan isolat MRSA yang sensitif sebanyak 17,7% (8). Nilai hitung p antara Sefoperazon tunggal dengan Sefoperazon Sulbaktam pada konsentrasi yang sama adalah (p=0,003).



Gambar 4: Hasil uji dilusi Sefoperazon Sulbaktam

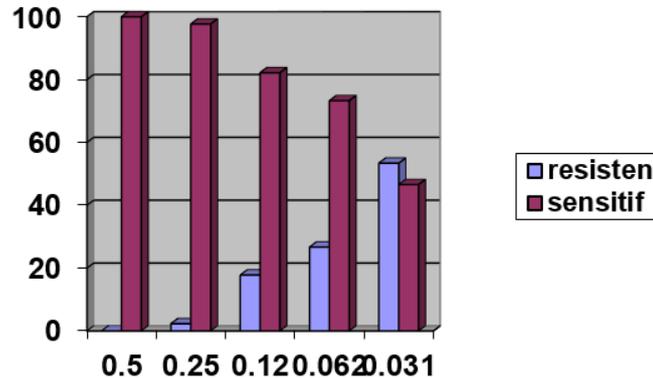
Hasil uji Sefoperazon Sulbaktam mulai KHM 0,007-0,5 μ g/ml terdapat 82,3% (37) isolat MRSA yang resisten, sedangkan isolat MRSA yang sensitif didapatkan sebesar 17,7% (8). Hasil pengujian statistik pada konsentrasi ini antara Sefoperazon dan Sefoperazon Sulbaktam dengan Eksak Fisher ($p=0,003$). Pada konsentrasi 0,5 μ g/ml terlihat ada penurunan jumlah isolat

MRSA yang resisten dan ada kenaikan jumlah isolat MRSA yang sensitif. Hasil uji statistik terlihat ada perbedaan bermakna antara KHM Sefoperazon dibandingkan dengan Sefoperazon Sulbaktam ($p < 0,001$) pembuktian dengan uji Eksak Fisher.

Tahap berikutnya dilakukan uji difusi 15 isolat MRSA terhadap Sefoperazon sulbaktam pada konsentrasi yang sama dengan uji dilusi, dilakukan 3 kali pengulangan.

Tabel 2: Hasil uji difusi Sefoperazon sulbaktam pada konsentrasi yang sama dengan uji dilusi

Konsentrasi	Resisten		Sensitif	
	N	%	N	%
0,5	0	0	45	100
0,25	1	2,3	44	97,7
0,125	8	17,8	37	82,2
0,062	12	26,7	33	73,3
0,031	24	53,4	21	46,6



Gambar 5: Hasil uji zona hambat terhadap Sefoperazon Sulbaktam disesuaikan dengan konsentrasi yang sama dengan uji dilusi dimulai dari 0,5 μ g/ml sampai dengan 0,031 μ g/ml

Keterangan : Sensitif : ≥ 21 mm
Resisten ≤ 15 mm

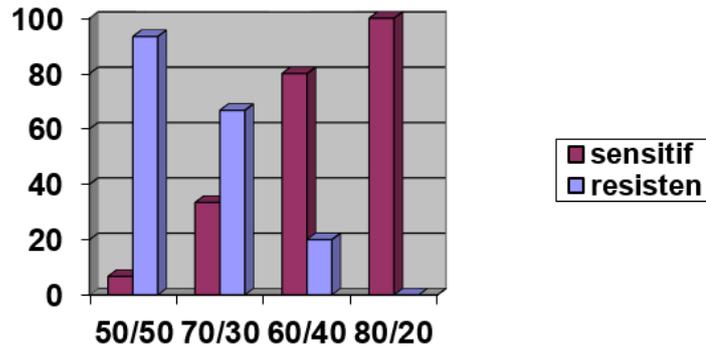
Uji difusi dilakukan dimulai dari konsentrasi 0,5 μ g/ml sampai dengan 0,031 μ g/ml, hal ini dilakukan untuk pembuktian hasil uji dilusi. Didapatkan hasil yang sama dengan uji dilusi dimana pada konsentrasi 0,5 μ g/ml 100%(45) isolat memberikan reaksi sensitif, sedang

pada konsentrasi 0,031 μ g/ml didapatkan 46,6% (21) isolat yang sensitif dan yang resisten 53,4% (24).

Tahap berikutnya dilakukan uji difusi 15 isolat MRSA terhadap Sefoperazon sulbaktam dengan konsentrasi yang beredar dipasaran.

Tabel 3: Hasil uji kepekaan 15 isolat MRSA terhadap Sefoperazon Sulbaktam pada konsentrasi yang beredar dipasaran

Konsentrasi	Resisten		Sensitif	
	N	%	N	%
50/50	42	93,4	3	6,7
70/30	30	66,7	15	33,4
60/40	9	20	36	80
80/20	0	0	45	100



Gambar 6: Hasil uji zona hambat terhadap Sefoperazon Sulbaktam disesuaikan dengan konsentrasi yang beredar di pasaran

Keterangan : Sensitif : ≥ 21 mm
Resisten : ≤ 15 mm

DISKUSI

Didapatkan adanya manfaat penambahan Sulbaktam pada penelitian ini, terlihat pada uji dilusi Sefoperazon Sulbaktam dimulai dari konsentrasi $0,007\mu\text{g/ml}$ didapatkan 17,7% isolat yang sensitif. Bila dibandingkan dengan uji KHM Sefoperazon tunggal pada konsentrasi yang sama tidak ada isolat MRSA yang sensitif. Pada konsentrasi yang lebih tinggi jumlah isolat yang sensitifpun semakin banyak. Hal ini menunjukkan bahwa pada MRSA penambahan inhibitor betalaktamase (Sulbaktam) sangat berpengaruh.

Menurut NCCLS konsentrasi Sefoperazon untuk MRSA yang resisten $\geq 64\mu\text{g/ml}$ sedang yang resisten $\leq 16\mu\text{g/ml}$, ternyata pada penelitian ini diperlukan konsentrasi Sefoperazon yang lebih tinggi lagi. Pada penelitian lain yang dilakukan Subandrio A (2004), pada uji dilusi terhadap isolat MRSA penghasil betalaktamase didapatkan hasil KHM Sefoperazon $0,064-256\mu\text{g/ml}$, pada penelitian ini dengan konsentrasi yang sama isolat MRSA masih

resisten. Pada penelitian Subandrio A, juga didapatkan KHM Sefoperazon Sulbaktam $0,125-256\mu\text{g/ml}$ dan pada penelitian ini didapat isolat MRSA yang sensitif dimulai dari konsentrasi $0,007-0,5\mu\text{g/ml}$.⁽¹²⁾

KESIMPULAN

Penggunaan beberapa antibiotik dengan penghambat betalaktamase, pada obat yang telah diberi label penisilin G menghambat beberapa PBP (*penicillin binding protein*). Didapatkan kombinasi Sefoperazon dan Sulbaktam memberikan hasil yang baik dalam hal penghambatan produksi betalaktamase pada konsentrasi yang rendah dibandingkan dengan Sefoperazon tunggal.⁽⁷⁾

DAFTAR PUSTAKA

1. Warsa, U.C. 2004. Perkembangan Resistensi Antibiotika Dirumah Sakit dan Masyarakat. Upacara pengukuhan Guru Besar Tetap Mikrobiologi FKUI: Jakarta.
2. Subandrio, A. 2004. *Role of β -lactamase in susceptibility of clinical isolate to β -lactam*

- antibiotics*. Medical journal of Indonesia; UI, Jakarta. 13(3):8
3. Ibrahim, F. 2006. *Emerging Gram positif Resistance Pathogen*; Jakarta Antimicrobial Up date; Jakarta.
 4. Istiantoro, Y.H., Gan VHS. 2004. Pengantar Antimikroba; Penisilin, sefalosporin dan antibiotik betalaktam lainnya. Farmakologi dan Terapi; Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI.622-650.
 5. Brooks, F.G., Butel JS, Morse SA, Jawetz, Melnick & Adelberg's. 2004. *Medical Microbiology; Antimicrobial Chemotherapy*; Boston: Mac Graw-Hill.
 6. Fridkin, S.K., Hageman, JC. Morrison, M. Sanza, LT. Sabetti, KC. Jernigan, JA. Harriman, K. Harrison, LH. Lynfield, R. Farley, MD. 2005. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus disease in three communities*: N Engl J Med :352:1436-44.
 7. Fluit, A.C., et al. 2004. MRSA; Current Perspective: Book Review; J Antimicrobial and Chemotherapy:53:552.
 8. Reynold, R., et al. 2004. *Antimicrobial Susceptibility of the pathogens of bacteremia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC bacteremia resistance surveillance programme*: J. Antimicrobial and Chemotherapy:53:1018-1032.
 9. Koletar, S.L. 2004. "Concept in antimicrobial therapy". In: mahon C, Manusellis G. Textbook of Diagnostic Microbiology. 2nd ed. Boston: Mac Graw-Hill.
 10. Brown, D.F.J., Edwards DI, Hawkey PM, Marrison D, Ridgway GL, Towner KJ, Wren MWD. 2005. *Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; J of Antimicrobial and Chemotherapy:56(6):1000-1018.
 11. Noviana, H. 2004. Isolasi dan Uji kepekaan isolat klinis ORSA dan nonORSA terhadap vankomisin dan antibiotik lainnya., Jurnal Mikrobiologi Indonesia.9:51-54.
 12. NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*). 2005. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Fifteenth Information Supplement: Clinical and Laboratory Standards Institute, USA.
 13. Laboratorium Klinik Mikrobiologi. 2003. Hasil Uji Resistensi Bakteri Terhadap Berbagai Antibiotika, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
 14. Sostroasmoro, S. dan Ismael S. 2011. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian Ilmu Kesehatan Anak. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta.
- Korespondensi: Ance Roslina.
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Jl. Gedung Arca No 53 Medan. Email: anceroslina@gmail.com. Telp 081370163232.