

Identifikasi dan Uji Resistensi *Staphylococcus aureus* pada Ulkus Diabetik di Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

Rifda Khariunnisa¹, Tri Umiana Soleha², dan Muhammad Ricky Ramadhian²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Staphylococcus aureus merupakan bakteri yang menyebabkan kerusakan jaringan disertai abses bernanah. Ulkus diabetik merupakan suatu ulserasi kronis pada kaki pasien diabetes melitus. Ulkus diabetik banyak disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas* spp. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi adanya *S. aureus* pada pasien diabetes melitus yang mempunyai ulkus diabetik. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif menggunakan *cross sectional study*. Pengambilan sampel menggunakan metode *non-probability sampling* dengan jenis *consecutive sampling* dan alat ukur menggunakan nutrient broth. Hasil penelitian diuji dengan SPSS. Penelitian dilakukan terhadap 21 responden dengan 14 (66,7%) pasien positif *S. aureus* dan 7 (33,3%) pasien tidak terdapat *S. aureus*. Pola kepekaan antibiotik amoksisilin 92,9% resisten dengan 7,1% *intermediate* terhadap bakteri *S. aureus*, vankomisin 57,1% resisten dengan 42,9% sensitif, sefotaksim 50% resisten dengan 21,4% sensitif dan 28,6% *intermediate* serta sefoksitin memiliki tingkat resisten sebesar 42,9% dengan 57,1% sensitif terhadap *S. aureus*. Antibiotik yang paling sensitif adalah sefoksitin dan antibiotik yang paling resisten adalah amoksisilin.

Kata kunci: Antibiotik, diabetes melitus, ulkus diabetikum.

Identification and Resistency Test of *Staphylococcus aureus* on Diabetic Ulcer in Internal Medicine Installation at Dr. H. Abdul Moeloek Hospital

Abstract

Staphylococcus aureus is a bacteria that can cause a tissue damage with abscess wound. Diabetic ulcers are a chronic ulceration that occurs in the legs of patients with diabetes mellitus. Many diabetic ulcers are caused by *S. aureus* and *Pseudomonas* spp. This study aims to identify the presence of *S. aureus* in patients with diabetes mellitus who have diabetic ulcers. This research is descriptive research using cross sectional study. Sampling technique was using non-probability with consecutive sampling type and using nutrient broth. The results of the study were conducted with SPSS. The study was conducted on 21 respondents with 14 (66,7%) of patients are positive *S. aureus* and 7 (33,3%) patients did not have *S. aureus*. Sensitivity pattern of antibiotic amoxicillin 92,9% resistant and 7,1% intermediate to *S. aureus*, vancomycin 57,1% resistance with 42,9% sensitive, cefotaxime 50% resistance, 21,4% sensitive and 28,6% intermediate and cefoxitin having 42,9% resistant with 57,1% sensitivity to *S. aureus*. The most sensitive antibiotic is cefoxitin and the most resistant antibiotic is amoxicillin.

Keywords: Antibiotics, diabetes mellitus, diabetic ulcer.

Korespondensi: Rifda Khairunnisa, Jl. Abdul Kadir III No. 23 Rajabasa, Bandar Lampung, HP 082176114278, e-mail: khairunnisa_rifda@yahoo.com.

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang mempunyai karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus menjadi penyebab 1,5 juta kematian di dunia dan lebih dari 80% kematian terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Berdasarkan data Riskesdas tahun 2012, prevalensi diabetes melitus di Indonesia 2,1% pada umur di atas 15 tahun.¹

Penderita yang mengalami diabetes melitus akan diikuti dengan meningkatnya

komplikasi yang disebabkan. Salah satu komplikasi yang terjadi antara lain mikrovaskuler (meliputi retinopati, neuropati dan nefropati) dan makrovaskuler (meliputi penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer). Penyakit gangren diabetik adalah salah satu komplikasi yang berada di masyarakat dan dapat dijadikan sebagai penanda awal timbulnya penyakit lain.² Ulkus diabetik merupakan suatu ulserasi kronis yang terjadi pada kaki pasien diabetes melitus. Ulkus diabetik merupakan salah satu komplikasi dari penyakit diabetik. Risiko untuk terjadinya ulkus 29 kali lebih besar pada

penderita yang mengalami penyakit diabetes melitus. Bakteri masuk merupakan awal terjadinya ulkus diabetikum dan kadar glukosa yang tinggi di dalam darah merupakan tempat yang strategis untuk bakteri berkembang dengan baik. Penelitian yang dilakukan oleh Hena dan Gowter (2010) di Government Hospital Coimbatore India, pada 100 penderita ulkus diabetik, diperoleh bakteri *Staphylococcus aureus* (43,2%) sebagai isolat dominan, *Pseudomonas aeruginosa* (24,3%), *Escherichia coli* (15,3%), *Citrobacter koseri* (2,7%), *Proteus vulgaris* (6,3%) dan *Klebsiella pneumoniae* (9%).³ Pengobatan ulkus diabetik hingga saat ini masih memiliki kendala, yaitu adanya resistensi obat antibiotik di beberapa tempat, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut mengenai identifikasi dan uji resistensi *S. aureus* pada ulkus diabetik di Instalasi Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif menggunakan metode eksperimental dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya *S. aureus* pada penderita ulkus diabetik di ruang Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Populasi yang diambil pada penelitian ini adalah penderita diabetes melitus yang telah mengalami komplikasi ulkus diabetik sehingga populasi yang didapatkan sebesar 19 orang. Untuk mengantisipasi adanya *drop out*, maka jumlah sampel ditambahkan 10%, sehingga sampel berjumlah 21 orang.⁴

Penelitian ini menggunakan metode pengambilan sampel *consecutive sampling*. Instrumen yang digunakan adalah swab steril, objek glass, perwarnaan gram, media agar darah, media manitol salt agar, sterilisator kering, dan autoklaf. Bahan yang dipakai untuk penelitian ini adalah cakram antibiotik, larutan garam fisiologis steril, larutan asam sulfat 1%, dan larutan barium klorida 1%. Hasil swab yang telah di ambil, diinkubasi pada *nutrient* agar sehingga bakteri akan bertumbuh. Setelah itu, dilakukan penanaman koloni menggunakan ose bulat pada media agar darah untuk pembiakan bakteri Gram positif dan media agar Mac Conkey untuk pembiakan bakteri Gram negatif.⁵

Bakteri diidentifikasi dengan pewarnaan Gram dan tes biokimiawi. Bakteri Gram positif diuji menggunakan uji glukosa, uji katalase dan tes DNase. Uji kepekaan anti biotik dilakukan dengan cara uji difusi Kirby-Bauer menggunakan media Muller Hinton.⁶

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diolah menggunakan program analisis statistika, kemudian dianalisis sebagai analisis univariat. Analisis ini digunakan untuk mendeskripsikan variabel bebas dan terikat yang bertujuan untuk melihat variasi masing-masing variabel tersebut.

Hasil

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan Maret tahun 2018. Pengambilan sampel dilakukan di instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Sampel yang digunakan berjumlah 21 pasien dengan ulkus diabetik yang dipilih dengan teknik *consecutive sampling*. Karakteristik responden pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

Karakteristik	Kategori	Frek.	%
Umur	35- 44	8	38,1
	45-55	12	57,1
	>55	1	4,8
Jenis	Laki-laki	16	76,2
Kelamin	Perempuan	5	23,8
Derajat	Derajat I	2	9,5
	Derajat II	10	47,6
Ulkus	Derajat III	9	42,9
	Derajat IV	0	0

Berdasarkan tabel 1 di atas, diketahui bahwa responden pada penelitian ini mayoritas berusia 45-55 tahun yaitu sebanyak 12 orang (57,1%), yang berusia 35-44 tahun sebanyak 8 orang (38,1%), dan yang berusia lebih dari 55 tahun sebanyak satu orang (4,8%). Usia rata-rata responden penelitian adalah 45,19 tahun dengan usia terendah 35 tahun dan usia tertinggi 55 tahun. Mayoritas derajat ulkus yang dimiliki pasien adalah derajat II (47,6%), derajat III (42,9%) dan derajat I (9,5%).

Hasil identifikasi bakteri *S. aureus* dari ulkus diabetikum pada 21 pasien di Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tersedia pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Identifikasi Bakteri *S. aureus*

Bakteri	Jumlah	%
<i>S. aureus</i>	14	66,7
Non <i>S. Aureus</i>	7	33,3
Total	21	100%

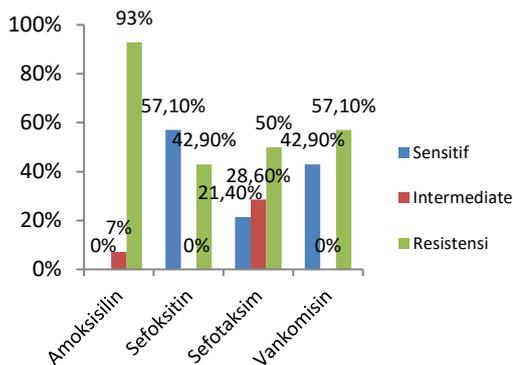
Berdasarkan tabel 2 di atas, hasil identifikasi bakteri *S. aureus* dari 21 pasien didapatkan 14 (66,7%) pasien positif terdapat bakteri *S. aureus* dan 7 (33,3%) pasien tidak terdapat *S. aureus*.

Uji kepekaan bakteri dari isolat pasien ulkus diabetikum menggunakan empat antibiotik yaitu amoksisilin, sefotaksim, sefositin dan vankomisin. Bakteri yang telah ditanam pada media Muler Hinton diinkubasi selama satu hari, kemudian dilihat zona hambat yang terbentuk di sekitar antibiotik. Zona hambat yang telah terukur, diinterpretasikan menggunakan kriteria dari *Clinical and Laboratory Standar Institute (CLSI)* (Tabel 3). Hasil uji dibagi menjadi tiga kelompok yaitu sensitif, intermediet, dan resisten. Hasil uji kepekaan bakteri terhadap antibiotik amoksisilin, sefotaksim, sefositin dan vankomisin dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Resistensi Antibiotik (CLSI, 2014).⁷

Pasien	Amox (mm)	Fox (mm)	Ctx (mm)	Van (mm)
1	0 R	11,05 R	0 R	6,03 R
2	14,25 R	25,05 S	20,25 S	15,05 S
3	0 R	25,03 S	0 R	15,25 S
4	14,03 R	30,05 S	25,05 S	15,05 S
5	10,25 R	25,25 S	30,05 S	0 R
6	0 R	12,25 R	11,25 R	16,05 S
7	0 R	12,05 R	11,05 R	0 R
8	0 R	13,01 R	11,05 R	20,1 S
9	0 R	30,01 S	15,02 I	0 R
10	21,05 S	20,05 R	17,04 I	17,05 S
11	0 R	21,03 S	13,04 R	0 R
12	0 R	0 R	20,05 I	0 R
13	0 R	22,05 S	18,04 I	0 R
14	0 R	23,05 S	14,05 R	0 R

Berdasarkan tabel 3 di atas, hasil uji resistensi antibiotik yang dilakukan pada 14 pasien ulkus diabetik dengan 4 macam obat, didapatkan bahwa amoksisilin sudah mengalami resistensi. Pola kepekaan *S. aureus* terhadap bakteri antibiotik ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Pola kepekaan *S. aureus*

Berdasarkan hasil pola kepekaan bakteri *S. aureus* terhadap obat antibiotik di atas, didapatkan bahwa amoksisilin 92,9% resisten dan 7,1% intermediate terhadap bakteri *S. aureus*, vankomisin memiliki tingkat resistensi sebesar 57,1% dengan kesensitifan 42,9%, sefotaksim memiliki tingkat resistensi sebesar 50% dengan 21,4% tingkat kesensitifan dan 28,6% tingkat *intermediate* serta sefoksitin memiliki tingkat resistensi sebesar 42,9% dengan kesensitifan sebesar 57,1%.

Pembahasan

Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik yang menyebabkan hiperglikemia, akibat adanya defek kerja insulin, sekresi insulin, ataupun keduanya. Komplikasi jangka panjang dari DM, salah satunya adalah ulkus diabetik. Kejadian infeksi sangat sering terjadi (40-80%), sehingga merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. *S. aureus* adalah bakteri patogen yang menyebabkan tingginya kejadian infeksi dan bertanggung jawab atas 80% penyakit supuratif. Bakteri ini mendiami permukaan kulit sebagai habitat alaminya, hingga ditemukan suatu antibiotik agar penyakit infeksi yang berakibat kematian, dapat sembuh dan memperlama kelangsungan hidup manusia.⁸

Pada penelitian yang dilakukan di Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan 21 pasien, didapatkan bahwa pasien yang mengalami ulkus diabetik mayoritas berusia 45-55 tahun, yaitu sebesar 57,1%. Diikuti oleh yang berusia 35-44 tahun sebesar 38,1%, dan yang berusia lebih dari 55 tahun sebesar (4,8%). Angka kejadian ini sesuai dengan penelitian Meta (2017) di RSUD Arifin Achmad Riau yang mendapatkan bahwa kelompok umur terbanyak, yaitu 45-54 tahun

(42,86%). Angka kejadian ini hampir sama dengan penelitian Kambuaya (2013) di RSUD Dok II Jayapura, yang juga mendapatkan hasil bahwa kelompok yang paling banyak mengalami ulkus diabetik adalah kelompok umur 50-59 tahun (41,7%).⁹⁻¹⁰

Pasien yang mengalami ulkus diabetik pada penelitian ini adalah laki-laki (76,2%) dan wanita (23,8%). Angka ini sesuai dengan penelitian Ecclesia (2017) di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil yang mendapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki (54%) lebih banyak ditemukan menderita ulkus diabetik daripada perempuan (46%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hastuti (2008) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2007 yang mendapati bahwa laki-laki (64%) lebih banyak daripada wanita (36%). Pada penelitian yang dilakukan Aulia (2008) di RSUP Adam Malik Medan, didapatkan bahwa pasien ulkus diabetik kelompok laki-laki (68%), lebih banyak daripada perempuan (32%). Keadaan ini disebabkan karena laki-laki memiliki faktor risiko ulkus diabetik lebih banyak, salah satunya adalah merokok.¹¹⁻¹⁴

Derajat ulkus diabetik memiliki empat kategori, yaitu derajat I, derajat II, derajat III dan derajat IV. Pada penelitian ini, ditemukan bahwa pasien yang mengalami ulkus diabetik memiliki derajat II sebesar 47,6%, derajat III sebesar 42,9% dan derajat I sebesar 9,5%. Angka kejadian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ecclesia (2017) di RSUP Dr. M. Djamil yang mendapatkan bahwa pasien ulkus diabetik dengan derajat II sebesar 92,86%.¹¹

Berdasarkan tabel 2, didapatkan bahwa dari 21 pasien yang mengalami ulkus diabetes, terdapat 14 pasien yang positif bakteri *S. aureus*. Setelah dilakukan pengujian resistensi antibiotik, didapatkan hasil amoksisilin mengalami resisten sebesar 92,9% dan 7,1% *intermediate* terhadap *S. aureus* (Tabel 4 dan Gambar 1). Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Refdanita (2004) mengenai pola kepekaan di ruang rawat intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta pada tahun 2001-2002, di mana *S. aureus* telah resisten 100% terhadap amoksisilin.¹⁵⁻¹⁷

Uji resistensi antibiotik yang kedua dengan sefotaksim untuk pasien ulkus diabetik, menunjukkan tingkat resistensi sebesar 50%, 28,6% tingkat *intermediate* dan 21,4% tingkat kesensitifan. Hasil penelitian ini sesuai dengan

penelitian yang dilakukan oleh Meta (2017) di RSUD Arifin Achmad Riau, didapatkan pasien dengan ulkus diabetik derajat I dan II yang diberikan sefotaksim memiliki tingkat resistensi yang tinggi, yaitu 100%. Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Kahuripan (2009) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, di mana sefotaksim memiliki tingkat resistensi sebesar 98,44%.¹⁸

Uji resistensi antibiotik yang ketiga dengan sefoksitin untuk pasien ulkus diabetik, menunjukkan tingkat resistensi sebesar 42,9% dengan kesensitifan sebesar 57,1%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahmudah (2013) di ICU RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang mendapatkan bahwa 43% sefoksitin sensitif terhadap *Staphylococcus aureus*. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian oleh Meta (2017) di RSUD Arifin Achmad Riau, yang menemukan 16,67% antibiotik sefoksitin sensitif terhadap *S. aureus*.¹⁰

Uji resistensi antibiotik yang terakhir dengan vankomisin untuk pasien ulkus diabetik, menunjukkan bahwa vankomisin memiliki tingkat resistensi sebesar 57,1%. Hasil ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan Wiliarni (2015) di Rumah Sakit Siloam Karawaci dengan tingkat resistensi vankomisin sebesar 40%. Vankomisin merupakan antibiotik golongan glikopeptida yang menunjukkan hasil sensitif terhadap bakteri *S. aureus*.¹⁹

Adanya peningkatan tingkat resistensi isolat *S. aureus* terhadap antibiotik (amoksisilin, vankomisin, sefotaksim dan sefoksitin), serta terjadinya perbedaan sensitivitas dari masing-masing isolat *S. aureus* terhadap antibiotik uji, disebabkan karena penggunaan antibiotik yang meluas, kurang tepat (*irrasional*) serta intensitas penggunaan yang tinggi, seperti penggunaan obat yang terlalu singkat, dosis yang digunakan terlalu rendah, diagnosa awal yang salah, pemilihan antibiotik yang keliru pada pengobatan infeksi terhadap bakteri yang telah resisten, tingkat kepatuhan pasien dalam menggunakan obat, dan penggunaan antibiotik pada keadaan yang seharusnya tidak membutuhkan antibiotik.²⁰

Penggunaan antibiotik terlalu lama menyebabkan kemungkinan terjadinya resistensi. Pola resistensi bakteri gram negatif sulit diobati oleh antibiotik konvensional. Saat ini, kurangnya terapi antibiotik yang efektif dan

sedikitnya penggunaan antibiotik baru yang resisten terhadap betalaktamase, menyebabkan pada kasus tertentu, memerlukan pengembangan pilihan pengobatan baru dan terapi antimikroba alternatif.²¹

Simpulan

Pola kepekaan antibiotik amoksisilin 92,9% resisten dan 7,1% *intermediate* terhadap bakteri *S. aureus*, vankomisin 57,1% resisten dengan 42,9% sensitif, sefotaksim 50% resisten dengan 21,4% sensitif dan 28,6% *intermediate* serta sefoksitin memiliki tingkat resisten sebesar 42,9% dan sensitif sebesar 57,1%.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar 2012. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI; 2013.
2. Kurniawan LB, Esa T, Sennang N. Pola kuman aerob dan kepekaan antimikroba pada ulkus kaki diabetik. IJCPML. 2011; 18(1):1–3.
3. Nur A, Marissa N. Gambaran bakteri ulkus diabetikum di rumah sakit Zainal Abidin dan Meuraxa Tahun 2015. Buletin Penelitian Kesehatan. 2016; 44(3):187–96.
4. Dahlan M. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-3. Jakarta: Salemba Medika; 2013.
5. Rochmanah S. Daya hambat ekstrak etanol 70% daun ashitaba (*Angelica keskei*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari luka diabetes. JKBT. 2015; 14(1):162–72.
6. Kateete DP, Kimani CN, Katabazi FZ, Okeng A, Okee MS, Nanteza A, et al. Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010; 9(23):1–7.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty fourth informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
8. Nickerson EK, West TE, Day NP, Peacock SJ. *Staphylococcus aureus* disease and drug resistance in resource-limited countries in south and east asia. Lancet Infect Dis. 2009; 9(2):130–5.
9. Meta T, Endriani R, Pribadi L. Identifikasi dan resistensi bakteri *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (mrsa) dari ulkus diabetikum derajat I dan II wagner di bagian penyakit dalam RSUD Arifin Achmad. Journal Unri. 2017; 1(2):1–10.
10. Kambuaya. Gambaran penderita ulkus kaki diabetik di ruang rawat inap penyakit dalam RSUD Dok II Jayapura periode 1 Januari – 31 Desember 2012 [skripsi]. Jayapura: Fakultas Kedokteran Universitas Cendrawasih; 2013.
11. Ecclesia YLG, Erly E, Elmantris S. Pola resistensi bakteri aerob pada ulkus diabetik terhadap beberapa antibiotik di laboratorium mikrobiologi RSUP Dr. M. Djamil Tahun 2011-2013. Jurnal Kesehatan Andalas. 2017; 6(1):1–7.
12. Hastuti RT. Faktor-faktor risiko ulkus diabetika pada penderita diabetes mellitus (studi kasus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta) [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2008.
13. Aulia NF. Pola kuman aerob dan sensitivitas pada gangren diabetik [Tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2008.
14. Iraj B, Korvask F, Ebneshaidei A, Askari G. Prevention of diabetic foot ulcer. Int J Prev Med. 2013; 3(4):373–6.
15. Shiddiq HM. Pola resistensi bakteri dari kultur darah terhadap golongan penisilin di laboratorium mikrobiologi klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Tahun 2001-2006 [skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
16. Muttaqin E, Soleha TU. Pattern sensitivity of *Staphylococcus aureus* to antibiotic penicilin period of year 2008-2013 in Bandar Lampung. Juke Unila. 2013; 2(1):47–55.
17. Refdanita, Radji M, Nurgani A, Endang P. Faktor yang mempengaruhi ketidaksesuaian penggunaan antibiotik dengan uji kepekaan di ruang intensif Rumah Sakit Fatmawati Jakarta Tahun 2001–2002. Makara Kesehatan. 2004; 8(1):21–26.
18. Kahuripan A, Andrajati S, Syafridani T. Analisis pemberian antibiotik berdasarkan hasil uji sensitivitas terhadap pencapaian clinical outcome pasien infeksi ulkus diabetik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Pharmaceutical Sciences and Research. 2009; 6(2):75–87.

19. Wiliarni W, Wahyudi P, Priyanto. Uji resistensi *Staphylococcus aureus* dari pasien infeksi kulit di Rumah Sakit Siloam Karawaci Tangerang Banten terhadap oksasilin, vankomisin, klindamisin, dan levofloksasin. Farmasi dan Sains Uhamka. 2015; 2(1):1–8.
20. Utami ER. Antibiotik, resistensi dan rasionalitas terapi. El Hayah. 2011; 1(4):191–8.
21. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic Resistance. Jurnal of Infection and Public Health. 2017; 10(4):369–78.