

7-31-2014

Faktor Risiko Methicillin Resistant Staphylococcus aureus pada Pasien Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak di Ruang Rawat Inap

Mochamad Iqbal Hassarief Putra

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Suhendro Suwanto

Divisi Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Tonny Loho

Divisi Mikrobiologi, Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Murdani Abdullah

Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Putra, Mochamad Iqbal Hassarief; Suwanto, Suhendro; Loho, Tonny; and Abdullah, Murdani (2014) "Faktor Risiko Methicillin Resistant Staphylococcus aureus pada Pasien Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak di Ruang Rawat Inap," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 1: Iss. 1, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v1i1.32

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol1/iss1/2>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Faktor Risiko *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* pada Pasien Infeksi Kulit dan Jaringan Lunak di Ruang Rawat Inap

Mochamad Iqbal Hassarief Putra¹, Suhendro Suwanto², Tonny Loho³, Murdani Abdullah⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Divisi Mikrobiologi, Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

⁴Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan. Infeksi kulit dan jaringan lunak (IKJL) oleh MRSA di ruang rawat inap merupakan masalah nosokomial yang meningkat prevalensinya setiap tahun. Hal tersebut akan meningkatkan angka mortalitas, biaya dan lama rawat bila tidak dikelola dengan baik. Faktor-faktor risiko terjadinya infeksi MRSA pada pasien IKJL di ruang rawat inap penting untuk diketahui agar dapat dilakukan upaya-upaya pencegahan dan pengendalian terhadap faktor-faktor risiko tersebut sehingga pada gilirannya diharapkan kejadian MRSA pada pasien IKJL dapat dicegah atau dikendalikan. Tujuan: Mengetahui proporsi IKJL oleh MRSA dan mempelajari faktor-faktor yang berhubungan dengan risiko terinfeksi MRSA pada penderita IKJL di ruang rawat inap Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM).

Metode. Penelitian ini menggunakan studi kasus kontrol. Data dikumpulkan dari catatan rekam medis pasien rawat inap RSCM yang memiliki IKJL. Kelompok kasus adalah subjek dengan IKJL oleh MRSA, kelompok kontrol adalah subjek dengan IKJL oleh non-MRSA. Analisis bivariat dilakukan pada 9 variabel bebas yaitu pemakaian antibiotik sebelum kultur, infeksi HIV, IVDU, penggunaan kortikosteroid, prosedur medis invasif, DM, keganasan, riwayat hospitalisasi dan ruang rawat. Semua variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dimasukkan ke dalam analisis multivariat dengan regresi logistik.

Hasil. Selama periode penelitian, proporsi MRSA pada pasien IKJL yang dilakukan kultur di ruang rawat inap adalah 47% (IK 95% 42%- 52%). Terdapat 171 pasien yang memenuhi kriteria, 71 pasien terinfeksi MRSA (kasus) dan 100 pasien terinfeksi non-MRSA (kontrol). Berdasarkan hasil analisis multivariat terdapat tiga variabel yang memiliki kemaknaan secara statistik, yaitu keganasan (OR 6,139; IK 95% antara 1,81-20,86; $p=0,004$), antibiotik quinolone (OR 4,592; IK 95% antara 2,06-10,23; $p < 0,001$), dan prosedur medis invasif (OR 2,871; IK 95% antara 1,31-6,32; $p=0,009$).

Simpulan. Keganasan, penggunaan antibiotik quinolone dan prosedur medis invasif merupakan faktor risiko IKJL oleh MRSA di ruang rawat inap.

Kata Kunci. Faktor risiko, kultur, MRSA, ruang rawat inap, IKJL

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik terhadap kuman *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) telah menjadi masalah kesehatan yang semakin meningkat di berbagai belahan dunia. *S. aureus* pada mulanya sensitif terhadap penisilin, tetapi sekitar tahun 1960-an galur *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) muncul sebagai infeksi nosokomial. Pada tahun 1990-an, muncul laporan adanya galur baru dari MRSA komunitas (MRSA-K) yang secara genetik berlainan dengan MRSA rumah sakit (MRSA-RS). MRSA dapat menyebabkan berbagai macam infeksi, misalnya *necrotizing fasciitis*, pneumonia, meningitis, dan endokarditis, tetapi paling sering ia menyebabkan infeksi

kulit dan jaringan lunak (IKJL), seperti abses kutaneus, furunkel dan selulitis. Pada dekade terakhir, prevalensi infeksi yang disebabkan MRSA mengalami peningkatan secara drastis, sehingga mempengaruhi biaya pengobatan dan pengendalian infeksi.¹

Berbagai macam infeksi, mulai dari infeksi kulit ringan hingga infeksi berat seperti infeksi aliran darah, dapat disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan patogen nosokomial endemik. Infeksi MRSA, baik yang terkait komunitas ataupun rumah sakit, telah meningkat tiga hingga empat kali lipat dalam 10 tahun terakhir. Penderita IKJL di ruang rawat inap memiliki risiko untuk terinfeksi

MRSA karena beberapa faktor risiko yang telah diketahui, diantaranya sering terjadi pada usia lanjut, adanya penyakit komorbid (misalnya penyakit kardiovaskular, paru, atau ginjal yang kronik, kanker, diabetes, anemia, hiponatremia), penggunaan ventilator mekanik, pemasangan kateter vena sentral, pernah dirawat sebelumnya, lamanya perawatan, perawatan di ICU, penggunaan antibiotik sebelum dirawat serta pemasangan *folley* kateter urin. Penderita IKJL oleh MRSA merupakan bentuk infeksi MRSA yang sering terjadi dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang bermakna serta pengeluaran biaya yang besar.²

MRSA pada penderita IKJL pertama kali muncul pada tahun 1970. Ketika itu, hal ini menjadi masalah khususnya pada pasien usia lanjut, imunokompromais, dan para pengguna narkoba suntik (IVDU). Pada tahun 1990, MRSA mulai menunjukkan peningkatan pada lokasi yang semakin bervariasi, dan seringkali menjadi infeksi yang berasal dari rumah sakit. Pasien dapat terkena IKJL oleh MRSA akibat prosedur operasi, luka terbuka yang menembus dermis dan pada keadaan lainnya yaitu saat mereka terpapar bakteri dan bakteri itu masuk ke aliran darah.²

Sebagian besar kultur MRSA didapatkan pada kasus-kasus IKJL. Data sebaran spesimen dan organisme di ruang rawat inap RSCM (dengan mengeksklusi ICU, ICCU, ICU anak) pada periode Januari-Juni 2011 disebutkan bahwa dari 139 isolat *Staphylococcus aureus*, 49 isolat berasal dari jenis spesimen nanah dan 32 isolat dari jenis spesimen usap. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar bakteri *Staphylococcus aureus* yang tumbuh berasal dari kasus IKJL.³

Kecenderungan semakin meningkatnya angka kejadian MRSA di RSCM dari tahun ke tahun, walaupun berbagai program PPR (Program Pengendalian Resistensi Antimikroba) telah dilakukan misalnya "5 Moments Hands Washing", merupakan salah satu hal yang melatarbelakangi dilakukannya penelitian ini. Selain itu, melalui penelitian ini kami mengharapkan bahwa karakter MRSA di RSCM dapat diketahui.

Sampai saat ini belum ada studi yang meneliti faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya MRSA pada pasien IKJL di ruang rawat inap di Indonesia. Meskipun penelitian tentang faktor risiko MRSA pada pasien IKJL sudah pernah dilaporkan di luar negeri^{4,5,6,7,8,9}, namun hasil-hasil yang dilaporkan masih kontroversial. Penelitian ini akan dilakukan dengan menggunakan desain kasus-kontrol yang mampu menilai faktor-faktor risiko dengan kekuatan hubungan yang lebih baik dibanding penelitian-penelitian yang hanya berupa penelitian potong lintang. Desain kasus kontrol juga digunakan karena efisien dalam

hal waktu mengingat jumlah *outcome* atau kasus MRSA di populasi RSCM tidak sebanyak populasi di luar negeri. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat diketahui faktor-faktor risiko yang menimbulkan MRSA pada pasien IKJL di ruang rawat inap. Dengan demikian, kejadian MRSA pada pasien IKJL dapat dikendalikan sehingga menurunkan angka morbiditas, mortalitas serta biaya yang dikeluarkan oleh pasien.

METODE

Subjek Penelitian

Populasi target penelitian adalah penderita IKJL oleh MRSA yang dirawat di rumah sakit. Populasi terjangkau adalah penderita IKJL oleh MRSA yang ada di bangsal rawat inap RSCM pada periode Januari 2009 sampai April 2013.

Cara Kerja Penelitian

Dilakukan dengan cara menelusuri dan mencatat dari seluruh catatan medik rawat inap pasien yang didiagnosis IKJL di seluruh unit / ruang rawat inap RSCM pada kurun waktu yang telah ditentukan. Dari rekam medis diambil data mengenai riwayat hospitalisasi di rumah sakit, tinggal di rumah panti, atau hospitalisasi dalam enam bulan sebelum diagnosis IKJL, riwayat pengobatan antibiotik, kemoterapi, pemasangan NGT, kateter vena sentral, kateter urin, ventilator mekanik, operasi dalam delapan pekan sebelum pengambilan kultur, komorbid diabetes, keganasan, HIV/AIDS, luaran setelah perawatan (hidup atau meninggal) serta hasil kultur dari darah, swab luka atau kulit, sputum, pus, urin, feses, cairan serebrospinal dengan isolat MRSA (KHM *oxacillin* > 4 mg/L atau *cefoxitine* > 4 mg/L) maupun non MRSA .

Pengolahan dan Analisis Data

Data yang telah terkumpul selanjutnya diolah menggunakan komputer memakai program SPSS versi 17.0. Karakteristik dasar dan klinis subjek penelitian akan disajikan dalam bentuk tabel. Pengujian kemaknaan statistik dilakukan sesuai dengan karakteristik data serta tujuan penelitian. Uji normalitas data dilakukan untuk melihat apakah data-data berdistribusi normal atau tidak.

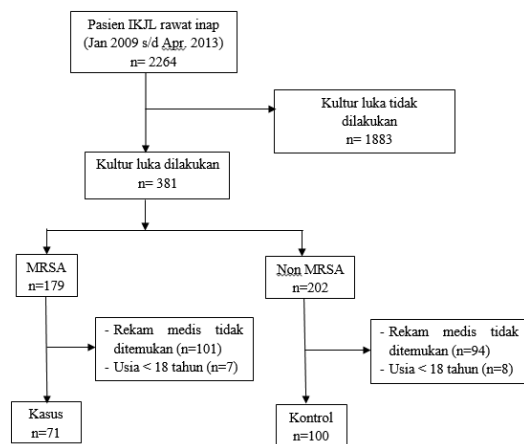
Analisis deskriptif untuk variabel kategorik yaitu usia lanjut, jenis kelamin, penggunaan prosedur medis invasif, penggunaan antibiotik, MRSA, non MRSA, HIV positif, IVDU, kortikosteroid, DM, keganasan, riwayat hospitalisasi dan perawatan ICU disajikan dalam bentuk tabel,

jumlah dan persentase. Untuk variabel numerik yaitu usia dianalisis untuk mendapatkan nilai rerata, median, simpang baku, interval kepercayaan 95% terendah dan tertinggi. Analisis bivariat dilakukan dengan uji chi square atau uji Fisher sebagai alternatif untuk menilai hubungan antara masing-masing faktor risiko dengan terjadinya IKJL oleh MRSA. Semua variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dimasukkan ke dalam analisis multivariat dengan regresi logistik untuk mendapatkan faktor risiko mana yang paling berhubungan dengan terjadinya MRSA penderita IKJL. Semua hasil analisis akan disertakan interval kepercayaannya, dengan batas kemaknaan statistik $< 5\%$.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Selama periode Januari 2009 hingga April 2013, diperoleh 2264 pasien infeksi kulit jaringan lunak. Sebanyak 1883 pasien dikeluarkan dari penelitian karena kultur luka tidak dilakukan. Sehingga kami dapatkan 381 pasien IKJL (179 MRSA dan 202 non MRSA) untuk dianalisis pada penelitian potong lintang. Pada kelompok MRSA, tujuh pasien berusia kurang dari 18 tahun dan 101 rekam medis tidak ditemukan. Sedangkan pada kelompok non MRSA, 8 pasien berusia kurang dari 18 tahun dan 94 rekam medis tidak ditemukan. Dengan demikian, kami peroleh 71 pasien MRSA sebagai kasus dan 100 pasien non MRSA sebagai kontrol (gambar 1).



Gambar 1. Skema subjek penelitian

Rerata usia pasien pada penelitian ini adalah 46,9 tahun (SD $\pm 14,36$) untuk kelompok kasus dan 50,04 tahun (SD $\pm 14,09$) untuk kelompok kontrol. Proporsi laki-laki

lebih banyak dari pada perempuan baik pada kelompok kasus ataupun kontrol. Sementara, kelompok usia terbanyak dari subjek penelitian adalah usia kurang dari 60 tahun baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol (Tabel 1). Dengan demikian, sampel penelitian ini termasuk *frequency matching* dalam variabel usia dan jenis kelamin.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n= 171)

Karakteristik	Kasus n = 71 (%)	Kontrol n = 100 (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	49 (69,0)	57 (57,0)
Usia		
≥ 60 thn	14 (19,2)	29 (29,6)
Penggunaan Beta Laktam		
Ya	59 (83,1)	92 (92,0)
Penggunaan Quinolone		
Ya	29 (40,8)	12 (12,0)
Penggunaan Makrolida		
Ya	2 (2,8)	7 (7,0)
HIV positif		
Ya	1 (1,4)	0 (0)
Riwayat IVDU		
Ya	1 (1,4)	0 (0)
Diabetes melitus		
Ya	23 (33,8)	47 (47,0)
Kortikosteroid		
Ya	14 (19,7)	15 (15,0)
Keganasan		
Ya	14 (19,7)	4 (4,0)
Hospitalisasi		
Ya	27 (38,0)	24 (24,0)
Prosedur medis Invasif		
Ya	58 (81,7)	59 (59,0)
Hasil akhir perawatan		
Meninggal	14 (19,7)	11 (11,0)
Ruang rawat		
ICU	15 (21,1)	9 (9,0)
Non- ICU	51 (71,8)	90 (90,0)
Unit Luka Bakar	5 (7,0)	1 (1,0)

Proporsi MRSA pada IKJL

Pada penelitian ini, dari 381 pasien yang dilakukan kultur, maka kami dapatkan proporsi MRSA pada IKJL adalah sebesar 47% (179/381) dengan interval kepercayaan 95% (IK 95%) antara 42% sampai 52%.

Analisis Bivariat Faktor Risiko MRSA

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan dan besarnya nilai *odds ratio* antara faktor-faktor risiko (variabel bebas) dengan infeksi MRSA (variabel tergantung), dengan tingkat kemaknaan 95%. Adanya hubungan antara faktor risiko dengan infeksi MRSA pada pasien IKJL ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$.

Variabel yang dilakukan analisis bivariat berjumlah 11 variabel, yaitu usia, jenis kelamin, antibiotik, infeksi HIV, IVDU, DM, penggunaan kortikosteroid, riwayat keganasan, penggunaan prosedur invasif, hospitalisasi dan ruang rawat.

Berdasarkan hasil analisis bivariat terhadap 11 variabel tersebut, ditemukan lima variabel yang bermakna secara statistik sebagai faktor risiko MRSA, yaitu riwayat penggunaan *quinolone*, komorbiditas keganasan, DM, riwayat hospitalisasi, dan penggunaan prosedur medis invasif. *Odds Ratio* (OR) dengan IK 95% dari masing-masing faktor risiko dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Analisis bivariat faktor risiko MRSA pasien IKJL

Variabel	Infeksi Kulit Jaringan Lunak MRSA	Non MRSA	crude OR (IK 95%)	p
Jenis kelamin				
Laki-laki	49 (69,0%)	57 (57,0%)	1,60 (0,88-3,18)	0,075
Usia				
≥ 60 tahun	14 (19,7%)	29 (29,0%)	0,60 (0,24-1,24)	0,115
Keganasan				
Ya	14 (19,7%)	4 (4,0%)	5,89 (1,851-18,776)	0,001
Diabetes melitus				
Ya	24 (33,8%)	53 (53,0%)	0,45 (0,241- 0,850)	0,010
HIV positif				
Ya	1 (1,4%)	0 (0%)	N/A	0,42
Kortikosteroid				
Ya	14 (19,7%)	15 (15,0%)	1,39 (0,624-3,103)	0,272
Ruang rawat				
ICU	15 (21,1%)	9 (9,0%)	2,91 (1,20-7,198)	0,018
ULB	5 (7,0%)	1 (1%)	8,82 (1,003-77,615)	0,050
Non ICU	51 (58,5)	90 (90%)		
IVDU				
Ya	1 (1,4%)	0 (0%)	N/A	0,415
Beta Laktam				
Ya	59 (83,1%)	92 (92,0%)	0,43 (0,17-1,10)	0,062
<i>Quinolone</i>				
Ya	29 (40,8%)	12 (12,0%)	5,06 (2,352-10,899)	<0,0001
<i>Makrolida</i>				
Ya	2 (2,8%)	7 (7%)	0,38 (,078-1,911)	0,197
Prosedur invasif				
Ya	58 (81,7%)	59 (59,0%)	3,10 (1,507-6,379)	0,001
Hospitalisasi				
Ya	27 (38,0%)	24 (24,0%)	1,94 (1,001-3,773)	0,036

Analisis Multivariat Faktor Risiko MRSA IKJL

Variabel yang diikutkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang pada analisis bivariat memberikan nilai p <0,250 yaitu jenis kelamin, diabetes mellitus, keganasan, antibiotik beta laktam, *quinolone*, makrolida, hospitalisasi, kategori umur, ruang rawat, prosedur medis invasif dan kortikosteroid. Analisis multivariat dilakukan dengan menggunakan regresi logistik. Terdapat tiga variabel yaitu keganasan, antibiotik *quinolone* dan prosedur medis invasif yang pada akhir analisis multivariat yang mencapai kemaknaan secara statistik (tabel 3).

Tabel 3. Analisis multivariat faktor risiko MRSA

Variabel	adjusted OR	p
Keganasan	6,139 (1,806-20,864)	0,004
<i>Quinolone</i>	4,592 (2,062-10,227)	<0,001
Prosedur Invasif	2,871 (1,305-6,318)	0,009

Hasil Tambahan

Dalam penelitian ini kami sampaikan juga analisis tambahan yang penting, yaitu jenis prosedur invasif yang bermakna untuk meningkatkan risiko infeksi MRSA pada

penderita IKJL. Berdasarkan analisis dengan uji *chi square* atau Fisher terhadap berbagai jenis prosedur invasif, prosedur invasif yang bermakna secara statistik adalah penggunaan CVC dan ventilator mekanik (tabel 4).

Tabel 4. Analisis terhadap jenis prosedur invasif

Variabel	Infeksi Kulit Jaringan Lunak crude OR (IK 95%)		p value
	MRSA	Non MRSA	
<i>Catheter urine</i>			
Ya	45 (63,4%)	54 (54,0%)	1,47 (0,80-2,75)
Tidak	26 (36,6%)	46 (46,0%)	
NGT			
Ya	21 (29,6%)	25 (25,0%)	1,26 (0,64- 2,50)
Tidak	50 (70,4%)	75 (75,0%)	
CVC			
Ya	23 (32,4%)	13 (13,0%)	3,21 (1,50-6,90)
Tidak	48 (67,6%)	87 (87,0%)	
Ventilator			
Ya	17 (23,9%)	11 (11,0%)	2,55 (1,11- 5,84)
Tidak	54 (76,1%)	89 (89,0%)	
HD			
Ya	4 (5,6%)	3 (3,0%)	1,93 (0,42-8,91)
Tidak	67 (94,4%)	97 (97,0%)	
Transfusi darah			
Ya	32 (45,1%)	35 (35,0%)	1,52 (0,82-2,84)
Tidak	39 (54,9%)	65 (65,0%)	
Endoskopi			
Ya	3 (4,2%)	3 (3,0%)	1,43 (0,28-7,28)
Tidak	68 (95,8%)	97 (97,0%)	
Operasi			
Ya	43 (60,6%)	62 (62,0%)	0,94 (0,50-1,76)
Tidak	28 (39,4%)	38 (38,0%)	
WSD			
Ya	2 (2,9%)	1 (1,0%)	2,87 (0,26-32,27)
Tidak	69 (97,1%)	99 (99,0%)	
Pungsi/ biopsi			
Ya	1 (1,4%)	2 (2,0%)	0,70 (0,06-7,87)
Tidak	70 (98,6%)	98 (98,0%)	

DISKUSI

Karakteristik Sampel

Penelitian ini adalah penelitian kasus kontrol dengan jumlah subjek penelitian sebanyak 171 pasien yang terdiri dari 71 pasien dengan isolat kultur MRSA sebagai kasus dan 100 pasien dengan isolat kultur non-MRSA sebagai kontrol yang dirawat inap karena IKJL di RSCM. Pasien yang disertakan dalam penelitian adalah pasien yang terdiagnosis IKJL pada saat perawatan dan dibuktikan dengan tumbuhnya mikroorganisme pada kultur. Bila pada hasil kultur tidak tumbuh mikroorganisme atau dikatakan steril maka tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Pengumpulan data mengenai pemakaian antibiotik sebelum masa perawatan, kebiasaan mencuci tangan, kebiasaan memakai barang pribadi secara bersama-sama, tinggal di asrama atau panti, etnis atau ras dan adanya kontak dengan pasien MRSA tidak dapat dilakukan karena keterbatasan data rekam medis. Sedangkan tidak dilakukannya penggolongan sampel berdasarkan MRSA-K dan MRSA-RS, mengingat pola resistensi antibiotik dapat

membedakan tipe MRSA secara epidemiologi, disebabkan kami tidak dapatkan semua hasil resistensi antibiotik sampel. Selain itu, penentuan tipe MRSA komunitas atau rumah sakit secara definitif adalah dengan pemeriksaan genetik dan fenotipe.⁸ Saat ini, hal tersebut belum mampu untuk dilaksanakan di RSCM.

Subjek terbanyak adalah laki-laki, sejumlah 106 pasien (62,0%). Kelompok usia terbanyak dari subjek penelitian adalah kelompok usia < 60 tahun yaitu sebanyak 57 pasien (80,3%) pada kelompok kasus dan 71 pasien (71%) pada kelompok kontrol. Hal ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Frazee dkk³⁶ pada tahun 2004 di Amerika Serikat. Studi tersebut menunjukkan bahwa subjek terbanyak adalah laki-laki, sejumlah 93 pasien (67,9%) dan perempuan sejumlah 44 pasien (32,1%). Kelompok usia ≥ 60 tahun hanya ada 10 pasien (7,3%) dan kelompok usia < 60 tahun sebanyak 127 pasien (92,7%).^{36,44}

Jenis kelamin laki-laki memiliki risiko terinfeksi MRSA karena berkaitan dengan pola hidup dan perilaku sebagian laki-laki seperti penggunaan narkoba suntik, olahraga kontak (sepakbola, pencak silat), homoseksualitas, dan lain-lain.³⁶ Pneumonia merupakan bentuk infeksi *S. aureus* terbanyak pada kelompok lanjut usia. Hal ini dikarenakan pada kelompok lanjut usia memiliki lebih banyak komorbid (stroke, DM, hipertensi, keganasan dan lain-lain), rentan terhadap infeksi, imunokompromais dan aktivitas yang menurun. Sedangkan Infeksi MRSA dalam bentuk IKJL paling banyak terjadi pada usia muda. Hal ini dikaitkan dengan jenis MRSA komunitas yang mengandung banyak toksin PVL sebagai penyebab tersering IKJL. Jenis MRSA komunitas lebih sering terdapat pada kelompok usia muda karena pada kelompok inilah yang memiliki risiko lebih besar, misalnya lebih sering olah raga kontak (sepak bola, pencak silat), IVDU, tinggal di asrama, penjara dan barak militer.¹⁶

Proporsi MRSA pada IKJL

Pada penelitian ini didapatkan proporsi MRSA pada IKJL adalah sebesar 47% (IK95% antara 42%-52%). Hasil ini lebih besar bila dibandingkan dengan studi yang dilakukan oleh Nurkusuma DD³⁷, di RS Dr. Kariadi, Semarang pada tahun 2009 terhadap subjek dengan ILO (infeksi luka operasi). Proporsi MRSA pada pasien dengan ILO di RS Dr. Kariadi Semarang adalah sebesar 19,8% (IK 95% yaitu 11,4% sampai 27%).³⁷ Perbedaan ini disebabkan karakter subjek penelitian ini lebih luas daripada penelitian oleh Nurkusuma DD.

Namun apabila dibandingkan dengan studi di luar negeri, penelitian ini memiliki proporsi yang serupa dengan MRSA pada IKJL di luar negeri. Hasil studi oleh

Stenstrom dkk¹ di Kanada pada tahun 2009, melaporkan bahwa prevalensi MRSA pada IKJL dalam satu periode penelitian (Januari 2003 sampai September 2004) adalah sebesar 54,8% (IK 95% yaitu 50,2%-59,4%). Sedangkan, prevalensi secara bulanan menunjukkan peningkatan dari 21% (Januari 2003) menjadi 68% (September 2004 ($p < 0,01$)).¹

Penelitian ini memiliki proporsi yang lebih besar daripada studi yang dilakukan oleh Irwanto R³⁸, di IGD RSCM pada bulan September sampai Oktober 2008. Studi tersebut menunjukkan bahwa *S. aureus* merupakan penyebab terbanyak infeksi jaringan lunak komplikata di IGD RSCM (22 isolat dari 71 spesimen kultur), namun hanya 1 isolat yang memberikan hasil kultur sebagai MRSA.³⁸

Sebagian besar kultur MRSA pada penelitian ini diperoleh setelah 48 jam perawatan rumah sakit atau pada pasien dengan berbagai faktor risiko yang terkait pelayanan kesehatan (seperti prosedur invasif, riwayat hospitalisasi, dan penggunaan antibiotik). Oleh karena itu, hal ini dapat memberikan gambaran kepada kita bahwa sebagian besar MRSA yang terjadi di ruang rawat inap RSCM merupakan jenis MRSA rumah sakit yang ditularkan melalui petugas medis maupun alat-alat kedokteran.⁸

Faktor yang Terbukti sebagai Faktor Risiko MRSA IKJL Keganasan

Pada penelitian ini, keganasan ditemukan pada 14 (19,7%) pasien dari kelompok kasus dan 4 (4%) pasien dari kelompok kontrol. Pada analisis bivariat didapatkan hasil OR 5,895 (IK 95% 1,85-18,77, $p=0,001$) yang menunjukkan bahwa variabel keganasan mempunyai hubungan dengan MRSA pada IKJL. Selanjutnya hasil analisis multivariat juga memberikan hasil yang bermakna OR 6,139 (IK 95% 1,806-20,864, $p=0,004$). Sehingga secara statistik dapat disimpulkan bahwa keganasan berhubungan dengan MRSA pada IKJL.

Jenis keganasan terbanyak pada kelompok kasus adalah tumor padat (92%) yang meliputi tumor leher dan kepala (35%), tumor kulit dan jaringan lunak (28%), tumor kolorektal (21%), tumor paru (7%) dan tumor buli (7%). Satu subjek pada kelompok kasus memiliki komorbid keganasan jenis limfoma (8%). Dari seluruh subjek kasus dengan keganasan, peneliti peroleh data adanya riwayat kemoterapi (7,1%), penyakit kulit kronis (14,3%), pemakaian *folley* kateter urin (50%) dan riwayat operasi dalam 30 hari sebelum dilakukan kultur (64,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian Schaefer dkk³⁴ pada tahun 2009 di Amerika Serikat yang melakukan studi kasus kontrol

untuk mencari berbagai faktor risiko potensial terhadap kolonisasi MRSA pada pasien keganasan saat masuk perawatan.

Schaefer dkk³⁴ menyimpulkan bahwa faktor risiko independen timbulnya kolonisasi MRSA pada pasien keganasan meliputi kemoterapi dalam 30 hari terakhir (OR 2,97; IK 95% antara 1,26-7,04), penggunaan antibiotik dalam 30 hari terakhir (OR 2,27; IK 95% antara 1,02-5,04), adanya penyakit kulit kronik (OR 6,30; IK 95% antara 1,73-22,99) dan pemasangan *folley* kateter urin saat masuk perawatan (OR 4,87; IK 95% antara 1,53-15,53).³⁴ Hal ini terkait oleh karena adanya kolonisasi bakteri *S. aureus* baik pada pasien, petugas medis ataupun alat medis invasif misalnya kateter urin. Disamping itu, bakteri *S. aureus* memiliki kemampuan untuk memproduksi *biofilm* dalam 24 jam pasca kolonisasi. Jalur yang paling sering menyebabkan kontaminasi adalah migrasi mikro organisme kulit di tempat insersi kateter sepanjang permukaan saluran kemih, yang diikuti kolonisasi pada ujung kateter, dan kontaminasi langsung pada pusat kateter melalui kontak dengan tangan, cairan atau alat yang tercemar. Kadang kala, kateter bisa juga tercemar secara hematogen dari fokus infeksi lainnya.^{34,38}

Pengobatan lokal dan sistemik pada pasien keganasan dapat mengakibatkan sejumlah kelainan pada epitel kulit, membran mukosa, rambut dan kuku.³⁹ Kemoterapi juga mengakibatkan penurunan kualitas dan kuantitas dari leukosit PMN (*Polimorpho Nuclear*). Selain itu, keganasan sendiri menyebabkan penderitanya dalam keadaan *immunocompromised*. Hal-hal tersebut akan memudahkan terjadinya kolonisasi dan infeksi *Staphylococcus aureus* yang pada akhirnya akan meningkatkan kejadian MRSA.⁴⁰ Oleh karena itu, skrining atau surveilans terhadap *Staphylococcus aureus* pada pasien keganasan pasca kemoterapi menjadi hal yang perlu dilakukan agar kejadian MRSA dapat dikendalikan.

Antibiotik Quinolone

Pada penelitian ini pasien yang menggunakan antibiotik golongan *quinolone* sebanyak 29 (40,8%) subjek pada kelompok kasus dan 12 (12%) pada kelompok kontrol. Analisis bivariat pada variabel *quinolone* memberikan hasil OR 5,06 (IK 95% antara 2,35-10,90, $p < 0,001$) yang berarti ada hubungan dengan MRSA pada IKJL. Hasil analisis multivariat selanjutnya memberikan nilai OR 4,59 (IK 95% antara 2,06-10,23, $p < 0,001$). Hasil ini sesuai dengan studi kasus kontrol yang dilakukan oleh Graffunder dan Venezia⁴¹ pada tahun 2001 di Amerika Serikat terhadap 121 pasien MRSA yang dibandingkan dengan 123 pasien

MSSA. Studi tersebut memberikan kesimpulan bahwa pasien yang mendapatkan *levofloxacin* memiliki risiko tertinggi terkena infeksi MRSA dengan OR 8,01 (IK 95% antara 3,15-20,3, $p < 0,001$).⁴¹ Hal ini dikaitkan dengan penurunan bioavailabilitas *fluoroquinolone* (26-72%) yang terjadi ketika obat ini dimasukkan dengan NGT (nutrisi enteral). Beberapa studi menyatakan bahwa penurunan bioavailabilitas dapat menyebabkan kegagalan terapi yang pada akhirnya menimbulkan resistensi antibiotik.^{26,41}

Mekanisme resistensi *fluoroquinolone* pada *S. aureus*, DNA girase, IV topoisomerase dan effluks yang dimediasi Nor-A dan gen *ermA* dan *ermC* yang resisten terhadap *makrolid* telah diketahui secara baik. Sebagai tambahan pada studi molekular, beberapa studi klinis telah menunjukkan hubungan antara penggunaan *fluoroquinolone* dan resistensi *S. aureus*. Isaacs dkk⁴¹ memiliki postulat bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi *S. aureus* untuk resisten terhadap *methicillin* dapat mempengaruhi juga terhadap resistensi *ciprofloxacin*.⁴¹ Pada penelitian mereka, mereka mengidentifikasi adanya peningkatan resistensi *ciprofloxacin* pada isolat setelah menggunakan *ciprofloxacin* dalam tatalaksana infeksi MRSA. Meskipun tidak ada mekanisme biologis yang diketahui mengapa *fluoroquinolone* dapat menyeleksi resistensi terhadap antibiotik beta laktam pada *Staphylococcus sp*, bukti menyebutkan bahwa *fluoroquinolone* dapat mempengaruhi MRSA. Resistensi terhadap *ciprofloxacin* pada MRSA berkembang dengan cepat ketika kecepatan resistensi *ciprofloxacin* pada MSSA di seluruh dunia adalah 2,4%. Data ini mengindikasikan adanya faktor intrinsik utama untuk didapatnya resistensi *fluoroquinolone* pada MRSA. Populasi *S. aureus* yang heteroresisten meliputi subpopulasi yang diseleksi dari pajanan terhadap peningkatan konsentrasi antibiotik di bawah level KHM. Hal ini menunjukkan bahwa galur *S. aureus* dengan *mec-A* positif yang menunjukkan heteroresisten ini proporsinya semakin meningkat pada sel-sel yang resisten terhadap *oxacillin* setelah pajanan terhadap *fluoroquinolone*.⁴¹

Prosedur Medis Invasif

Pada penelitian ini prosedur medis invasif dilakukan pada 58 (81,7%) subjek kelompok kasus dan 59 (59%) subjek kelompok kontrol. Prosedur medis invasif pada kelompok kasus terdiri dari *folley* kateter urin (69%), operasi (69%), transfusi darah (46,6%), selang nasogastrik (34,5%), kateter vena sentral (34,5%), ventilator (24,1%), hemodialisis (6,8%), endoskopi (6,8%), dan sisanya *water seal drainage* serta arteriografi atau korangiografi. Pada

analisis bivariat didapatkan OR 3,100 (IK 95% antara 1,507-6,379, $p=0,001$). Pada analisis multivariat didapatkan OR 2,871 (IK 95% antara 1,305-6,318, $p=0,009$) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara prosedur medis invasif dengan MRSA IKJL.

Hal ini sesuai dengan studi meta analisis yang dilakukan oleh Yifan Xue⁴² di Australia pada tahun 2011. Studi tersebut membuktikan bahwa ada hubungan yang kuat antara *foley* kateter urin dan penyebaran MRSA saat masuk perawatan (OR 4,389, IK 95% antara 3,43-5,61, $p<0,001$). Hal ini terjadi karena kolonisasi bakteri *S. aureus* pada kateter urin. Selain itu, bakteri *S. aureus* memiliki kemampuan untuk memproduksi *biofilm* dalam 24 jam pasca kolonisasi. Jalur yang paling sering menyebabkan kontaminasi adalah migrasi mikro organisme kulit di tempat insersi kateter sepanjang permukaan saluran kemih, yang diikuti kolonisasi pada ujung kateter, dan kontaminasi langsung pada pusat kateter melalui kontak dengan tangan, cairan atau alat yang tercemar. Pada studi yang sama juga membuktikan bahwa adanya intervensi bedah dalam 3 bulan sampai 5 tahun merupakan faktor risiko independen untuk penularan MRSA (OR 2,98, IK 95% antara 2,52-3,51, $p<0,001$).⁴²

Studi yang dilakukan oleh Nurkusuma DD³⁷ di RS Kariadi Semarang membuktikan bahwa prosedur ganti balut tanpa cuci tangan ($p=0,001$) dan tidak memakai masker ($p=0,03$) merupakan faktor yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian MRSA pada infeksi luka operasi di ruang rawat bedah.³⁷

Kebiasaan mencuci tangan (*hand hygiene*) merupakan hal yang dapat menjelaskan hubungan antara prosedur medis invasif dengan terjadinya IKJL oleh MRSA. Cara mencuci tangan yang kurang baik oleh dokter ataupun perawat sebelum dan sesudah pemasangan *foley catheter urine* merupakan penyebab utama kolonisasi MRSA. Selain itu, cara sterilisasi yang kurang sempurna pada area pemasangan *foley catheter urin* juga menjadi penyebab migrasi bakteri MRSA dari kulit ke dalam saluran kemih.⁴³

Sebuah studi yang dilakukan oleh Kim YC dkk⁴³ di Korea Selatan dalam menilai dampak program *hand hygiene* dan pengendalian antibiotik. Setelah tiga tahun program pengendalian infeksi berjalan, kejadian infeksi MRSA menurun secara bermakna ($p=0,009$) dan penggunaan antibiotik juga berkurang secara bermakna ($p=0,015$). Angka pelaksanaan *hand hygiene* meningkat dari 43% di tahun 2008 menjadi 83% di tahun 2011 ($p=0,043$).⁴³

Pada analisis tambahan terhadap berbagai jenis prosedur medis invasif, peneliti dapatkan hasil yang bermakna yaitu penggunaan CVC dengan OR 3,21

(IK 95% antara 1,50-6,90; $p=0,002$) dan ventilator mekanik dengan OR 2,55 (IK 95% antara 1,11- 5,84; $p=0,024$). Hal ini sesuai dengan studi oleh Esposito dkk⁵³ yang menyatakan bahwa 90% infeksi aliran darah primer berkaitan dengan pasien yang menggunakan CVC. Pada studi yang dilakukan di Jerman, Perancis dan Itali, terdapat >50% MRSA dari seluruh isolat *S. aureus* yang diperoleh pada infeksi aliran darah terkait kateter (IADTK). Infeksi ini menimbulkan dampak serius pada ketidakmampuan pasien dalam jangka panjang, menambah biaya yang besar bagi sistem kesehatan dan untuk pasien. Penurunan angka IADTK memerlukan pendekatan multidisiplin, meliputi intervensi perilaku dan edukasi serta insersi jenis kateter yang tepat.

Faktor yang tidak terbukti sebagai faktor risiko MRSA IKJL

Usia

Analisis bivariat menghasilkan OR 0,6 (IK 95% antara 0,24-1,24; $p=0,115$) yang menunjukkan tidak ada hubungan antara faktor usia dengan MRSA IKJL.

Sebuah studi yang dilakukan oleh Cheol-In Kang dkk⁴⁴ di Korea Selatan pada tahun 2011 bertujuan untuk menentukan perbedaan gambaran klinis dan keluaran infeksi *Staphylococcus aureus* pada pasien usia lanjut dibandingkan pasien usia muda. Hasil studi tersebut adalah infeksi nosokomial lebih sering terjadi pada pasien usia lanjut (55,2% vs 42,8%; $p<0,001$), sedangkan infeksi dari komunitas lebih sering terjadi pada usia muda (19% vs 33,5%; $p<0,001$).⁴⁴

Pasien usia lanjut lebih banyak mengalami penyakit mendasar dan kondisi komorbid. Pneumonia merupakan infeksi *S. aureus* terbanyak pada kelompok lanjut usia. Sedangkan Infeksi MRSA dalam bentuk IKJL paling banyak terjadi pada usia muda. Hal ini dikaitkan dengan jenis MRSA komunitas yang mengandung banyak toksin PVL sebagai penyebab tersering IKJL. Jenis MRSA komunitas lebih sering terdapat pada kelompok usia muda karena pada kelompok inilah yang memiliki risiko lebih besar, misalnya lebih sering olah raga kontak (sepak bola, pencak silat), IVDU, tinggal di asrama, penjara dan barak militer.¹⁶

Karakteristik sampel penelitian ini berbeda dengan penelitian di luar negeri dimana rerata usia pasien 46.9 (SD $\pm 14,36$) tahun pada kelompok kasus dan 50.04 (SD $\pm 14,09$) tahun pada kelompok kontrol. Kelompok usia kurang dari 60 tahun adalah kelompok usia terbanyak baik pada kelompok kontrol, 71 (71%) subjek maupun pada kelompok kasus, 57 (80,3%) subjek. Adapun komposisi

umur pada sampel penelitian ini didapatkan subjek yang berusia ≥ 60 tahun berjumlah 43 subjek sedangkan yang berusia < 60 tahun berjumlah 128 subjek. Namun demikian, hal yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil penelitian ini adalah kurangnya besar sampel yang mempengaruhi *power* penelitian. *Power* penelitian pada variabel ini adalah 24%.

Jenis Kelamin

Pada penelitian ini, pasien dengan jenis kelamin laki-laki pada kelompok kasus sebanyak 49 pasien (69%), sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 57 pasien (57%), maka pada kelompok kontrol jenis kelamin laki-laki lebih banyak. Jenis kelamin perempuan pada kasus sebanyak 22 pasien (31%), sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 43 pasien (43%), maka kelompok kontrol jenis kelamin perempuan lebih banyak. Analisis bivariat pada variabel jenis kelamin memberikan hasil OR 1,6 (IK 95% antara 0,88 - 3,18, $p=0,075$) berarti terdapat hubungan antara jenis kelamin laki-laki dengan MRSA IKJL, artinya pasien laki-laki mempunyai peluang 1,6 kali menderita MRSA lebih besar, dibandingkan pasien perempuan. Namun hasil analisis multivariat selanjutnya tidak didapatkan hubungan.

Hasil ini sesuai dengan studi meta analisis yang dilakukan oleh Yifan Xue⁴² pada tahun 2011. Studi meta analisis itu menyebutkan bahwa jenis kelamin pria merupakan faktor risiko untuk kolonisasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan nilai OR 1,8167 (IK 95% 1,518- 2,174, $p< 0,001$).

Jenis kelamin laki-laki memiliki risiko terinfeksi MRSA karena berkaitan dengan pola hidup dan perilaku sebagian laki-laki di luar negeri, seperti homoseksualitas, penggunaan narkoba suntik, olahraga kontak, dan lain-lain. Tidak bermaknanya jenis kelamin laki-laki sebagai faktor risiko MRSA pada penelitian ini disebabkan kebiasaan hidup dan perilaku masyarakat di Indonesia berbeda dengan di luar negeri. Selain itu, hal yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil penelitian ini adalah kurangnya besar sampel yang mempengaruhi *power* penelitian. *Power* penelitian pada variabel ini adalah 31%.

Diabetes Melitus

Pada penelitian ini didapatkan komorbiditas diabetes melitus pada 24 (33,8%) subjek kelompok kasus dan 53 (53%) subjek kelompok kontrol. Selanjutnya dari hasil analisis bivariat didapatkan OR 0,453 (IK 95% antara 0,241-0,850; $p=0,01$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa

penyandang diabetes melitus memiliki risiko 0,453 kali lebih kecil untuk terinfeksi MRSA dibandingkan bukan penyandang diabetes melitus. Namun pada analisis selanjutnya, yaitu analisis multivariat, tidak menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik.

Berbeda dengan hasil penelitian di Kanada, Stenstrom dkk¹ membuktikan bahwa DM adalah faktor risiko MRSA pada IKJL (OR 4.1; IK 95% antara 1,4-12,1). Hal yang serupa telah dilaporkan di Inggris. Stanaway dkk⁴⁵, menyimpulkan bahwa terdapatnya MRSA di rongga hidung pasien diabetes merupakan faktor risiko yang bermakna untuk terinfeksi MRSA pada ulkus pedis. Interaksi yang sering dengan sistem layanan kesehatan akan meningkatkan risiko kolonisasi, dimana MRSA dan ulkus kaki diabetes yang terkait dengan rusaknya barier kulit berperan sebagai gerbang untuk infeksi.

Penyandang diabetes akan mengalami penurunan respon imun yang ditandai dengan terganggunya penempelan granulosit, kemotaksis dan fagositosis.⁴⁶ Kadar gula darah lebih dari 220 mg/dL dalam satu hari pasca operasi berhubungan dengan jumlah infeksi pasca operasi 30%.⁴⁷

Pembedaan ini dapat disebabkan karena karakteristik sampel penelitian ini berbeda. Kelompok kontrol pada penelitian ini lebih banyak yang menyandang DM sehingga menimbulkan bias dalam menilai hubungan yang bersifat protektif (OR 0,453; IK 95% antara 0,241-0,850; $p=0,01$) antara DM dan MRSA pada IKJL.

HIV Positif

Analisis bivariat menghasilkan nilai $p=0,42$ yang menunjukkan tidak ada hubungan antara penderita HIV positif dengan risiko MRSA pada IKJL. Nilai OR tidak dapat dihitung karena pada kelompok kontrol tidak didapatkan satupun pasien penderita HIV.

Pada tahun 2013, Peter P.J. dkk⁴⁸ melaporkan bahwa kolonisasi MRSA ditemukan pada 13-15% penderita HIV positif ($n=600$, laki-laki 98%) saat pemeriksaan awal, 6 bulan, dan 12 bulan. Kolonisasi MRSA didapatkan pada nares saja (41%), lipat paha (21%) dan keduanya (31%). Setelah *follow up* dengan median 2,1 tahun, ditemukan 29 infeksi klinis yang terjadi pada 25 partisipan. Pada analisis multivariat, infeksi klinis MRSA memiliki hubungan bermakna, dengan kolonisasi MRSA pada lipat paha (*adjusted risk ratio* 4,8), dan riwayat infeksi MRSA (*adjusted risk ratio* 3,1). Kesimpulan studi tersebut adalah strategi pencegahan MRSA yang dapat efektif mencegah dan menghilangkan kolonisasi lebih lanjut diperlukan untuk menurunkan infeksi klinis pada populasi ini.

Kortikosteroid

Analisis bivariat menghasilkan nilai OR 1,392 (IK 95% antara 0,624-3,103, $p=0,272$) yang menunjukkan tidak ada hubungan antara pemakaian kortikosteroid dengan risiko MRSA pada IKJL. Penelitian yang dilakukan oleh Ramarathnam V dkk⁴⁹ melaporkan bahwa adanya riwayat pengobatan steroid sebelum rawat inap akan meningkatkan risiko terinfeksi MRSA pada pasien yang terkolonisasi MRSA pada rongga hidung.

Perbedaan ini dapat disebabkan karena karakteristik sampel penelitian ini berbeda. Pemakaian kortikosteroid lebih sedikit didapati pada subjek penelitian ini dibandingkan dengan penelitian di luar negeri. Selain itu yang perlu diperhatikan adalah sistem pencatatan obat-obatan baik rawat jalan maupun rawat inap di RSCM belum terkomputerisasi seluruhnya, sehingga menyulitkan peneliti dalam mendata riwayat pengobatan kortikosteroid. Namun demikian, hal yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil penelitian ini adalah kurangnya besar sampel yang mempengaruhi *power* penelitian. *Power* penelitian pada variabel ini adalah 12%.

Pengguna Narkoba Suntik

Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak ada hubungan ($p=0,415$) antara IVDU dengan risiko terinfeksi MRSA pada IKJL. Penelitian yang dilakukan oleh Stenstrom dkk¹ di Kanada menunjukkan bahwa IVDU lebih mudah terinfeksi MRSA pada IKJL (OR 4,4; IK 95% antara 1,4-16,1).

Perbedaan ini disebabkan karena karakteristik sampel penelitian ini berbeda. Pengguna narkoba suntik lebih sedikit didapati pada subjek penelitian ini, dimana hanya satu subjek (1,4%) IVDU pada kelompok kasus, dibandingkan dengan penelitian di luar negeri, yang mencapai 21 subjek (42%) pada kelompok kasus.

Antibiotik Beta Laktam

Pada penelitian ini didapatkan penggunaan antibiotik beta laktam pada 59 (83,1%) subjek kelompok kasus dan 92 (92%) subjek kelompok kontrol. Analisis bivariat memberikan hasil OR 0,43 (IK 95% antara 0,17-1,10; $p=0,062$) yang berarti tidak ada hubungan bermakna antara antibiotik beta laktam dengan MRSA pada IKJL. Penelitian yang dilakukan tahun 2013 oleh Justin Golarco dkk⁵⁰ melaporkan bahwa *cephalosporin* ($p<0,001$) generasi pertama berhubungan dengan MRSA pada IKJL.

Perbedaan ini disebabkan karena karakter sampel yang berbeda, dimana pada penelitian ini jumlah penggunaan antibiotik beta laktam lebih banyak pada kelompok kontrol, sedangkan studi oleh Justin Golarco,

hanya satu subjek pengguna antibiotik beta laktam di kelompok kontrol. Namun demikian, hal yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil penelitian ini adalah kurangnya besar sampel yang mempengaruhi *power* penelitian. *Power* penelitian pada variabel ini adalah 37%.

Antibiotik Makrolida

Hasil analisis bivariat menunjukkan OR 0,385 (IK 95% antara 0,078-1,911; $p=0,197$) yang berarti tidak ada hubungan antara pemakaian antibiotik makrolida dengan MRSA pada IKJL. Penelitian yang dilakukan oleh Graffunder dkk⁴² melaporkan bahwa analisis multivariat menghasilkan makrolida (OR 4,06; IK 95% antara 1,15-14,4; $p=0,03$). Studi itu menyimpulkan makrolida adalah salah satu risiko yang berhubungan dengan infeksi MRSA pada IKJL.⁴²

Perbedaan ini disebabkan karena karakter sampel yang berbeda. Disamping itu juga, jumlah kelompok kontrol pada penelitian ini lebih banyak menggunakan antibiotik makrolida dibandingkan kelompok kontrol penelitian di luar negeri. Selain itu, hal yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil penelitian ini adalah kurangnya besar sampel yang mempengaruhi *power* penelitian.

Ruang Rawat

Pada penelitian ini, didapatkan 15 (21,1%) subjek kelompok kasus dan 9 (9%) subjek kelompok kontrol yang dirawat di ICU. Analisis bivariat menghasilkan nilai $p=0,006$ yang menunjukkan ada hubungan bermakna antara ruang rawat dengan infeksi MRSA pada IKJL. Namun nilai OR tidak dapat dihitung karena variabel ruang rawat terbagi menjadi 3 (ICU, non ICU dan unit luka bakar). Apabila ruang rawat hanya dibagi menjadi ICU dan non ICU maka nilai OR 2,708 (IK 95% 1,11-6,60; $p=0,022$). Studi kasus kontrol oleh Taylor Endrigo dkk⁷ pada tahun 2009 untuk mencari faktor risiko terkenanya MRSA pada pasien unit luka bakar, membuktikan bahwa pasien yang menjalani perawatan di ICU memiliki risiko terkena MRSA dengan OR 3,05 (IK95% 1,20-7,77; $p=0,02$). Penelitian di Kolombia pada tahun 2010 oleh Olarte dkk⁵¹ melaporkan bahwa dari 705 pasien terdapat 182 (25,8%) terkolonisasi *S. aureus*, dan 51 (7,2%) diantaranya merupakan MRSA. Dari 683 pasien yang di *follow up*, 62 (9,1%) terinfeksi MRSA dari ICU Rumah Sakit.⁵¹

Penelitian oleh Wang JT dkk⁵² di Taiwan pada tahun 2010, menemukan bahwa penggunaan *penicillin anti pseudomonas* ($p=0,0035$), dan anti jamur ($p=0,0330$) serta terpasangnya NGT ($p=0,0262$) merupakan faktor risiko independen terinfeksi MRSA-K selama di perawatan ruang ICU.⁵²

Hospitalisasi

Pada penelitian ini pasien yang mempunyai riwayat hospitalisasi ada sejumlah 27 subjek (38%) pada kelompok kasus dan 24 subjek (24%) pada kelompok kontrol. Analisis bivariat pada variabel hospitalisasi memberikan hasil OR 1,94 (IK 95% antara 1,001-3,773; $p=0,036$) yang berarti terdapat hubungan dengan risiko terinfeksi MRSA pada IKJL. Namun analisis multivariat selanjutnya tidak didapatkan hubungan. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Stenstrom dkk¹ yang menunjukkan hubungan bermakna (OR 2.6; IK95%1.1–11.2) antara hospitalisasi dengan risiko terinfeksi MRSA pada IKJL.¹

Perbedaan ini dapat disebabkan karena definisi operasional hospitalisasi pada penelitian ini adalah enam bulan sebelum masuk perawatan, sedangkan di luar negeri adalah satu tahun sebelum masuk perawatan. Sehingga besar sampel untuk hospitalisasi menjadi lebih sedikit. Disamping itu, tidak adanya pengaruh hospitalisasi dengan MRSA pada IKJL disebabkan adanya faktor risiko lain yang lebih kuat mengingat variabel yang berpengaruh dianalisis sekaligus secara bersamaan sehingga dikontrol oleh variabel lain yang lebih besar.

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah selain menilai faktor risiko juga dapat menilai pelaksanaan operasional pelayanan pasien di RSCM. Disamping itu, penelitian ini juga dapat menjadi bahan evaluasi dan asupan bagi pihak direksi RSCM agar lebih baik dalam pengendalian resistensi antibiotik dan pencegahan infeksi nosokomial. Secara tidak langsung, melalui penelitian ini dapat dilihat apakah program “*hand washing*” dan regulasi antibiotik sudah dilakukan secara intensif dalam rangka menurunkan angka MRSA di RSCM. Sehingga selanjutnya, dapat dibuat rencana untuk memperbaiki pelayanan yang telah dijalankan selama ini. Sedangkan pada penilaian faktor risiko MRSA, karakteristik subjek penelitian tentunya berbeda dengan pasien di negara lain. Pemilihan kontrol pada penelitian kasus-kontrol ini sesuai dengan kaidah “*frequency matching*” dalam hal jenis kelamin, usia serta periode bulan dan tahun untuk memenuhi kelengkapan data yang diambil secara restrospektif dari rekam medik. Pemilihan cara ini diharapkan dapat mewakili populasi dinamis dimana kasus terjadi.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu data mengenai pajanan terhadap faktor risiko diperoleh dengan mengandalkan daya ingat atau rekam medis. Data sekunder yang ada di rekam medis kadang tidak begitu akurat, sehingga menyebabkan terjadinya *recall bias*. Ketergantungan data yang berasal dari rekam medis

mengakibatkan ada data yang tidak lengkap misalnya pengumpulan data mengenai pemakaian antibiotik sebelum masa perawatan, kebiasaan mencuci tangan, kebiasaan memakai barang pribadi secara bersama-sama, tinggal di asrama atau panti, etnis atau ras dan riwayat kontak dengan pasien MRSA. Sedangkan tidak dilakukannya penggolongan sampel berdasarkan MRSA-K dan MRSA-RS, mengingat pola resistensi antibiotik dapat membedakan tipe MRSA secara epidemiologi, disebabkan kami tidak dapatkan semua hasil resistensi antibiotik sampel. Selain itu, penentuan tipe MRSA-K atau MRSA-RS secara definitif adalah dengan pemeriksaan genetik dan fenotipe. Saat ini, hal tersebut belum mampu untuk dilaksanakan di RSCM.

Generalisasi Hasil Penelitian

Sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan teknik pengambilan sampel maka penilaian generalisasi dilakukan terhadap validitas interna serta validitas eksterna I dan II.

Penilaian terhadap validitas interna dilakukan dengan memperhatikan apakah subjek dapat merepresentasikan sampel yang memenuhi kriteria pemilihan subjek (*intended sample*). Pada penelitian ini, besar sampel pada kelompok kasus ($n=71$) tidak memenuhi besar sampel minimal yang dibutuhkan ($n=171$). Namun demikian, peneliti menambah besar sampel pada kelompok kontrol ($n=100$) agar dapat mempertahankan *power* penelitian ini. Kelompok kasus dan kelompok kontrol pada penelitian ini serupa dalam hal usia, jenis kelamin, populasi dan periode perawatan. Selain itu, teknik pengambilan dan pemeriksaan kultur resistensi pada kelompok kasus dan kontrol adalah sama. Kemudian peneliti juga mengikuti *follow up* pasien sejak awal masuk perawatan sampai dengan akhir perawatan. Peneliti juga menilai bahwa permulaan pajanan pasien terhadap faktor risiko mendahului luaran (hasil kultur), asosiasi dari satu penelitian ke penelitian yang lain konsisten serta asosiasi yang didapat pada penelitian ini memenuhi pemahaman ilmiah (*biological sense*). Atas dasar itu, validitas interna dari penelitian ini diperkirakan baik.

Untuk validitas eksterna I, penilaian dilakukan terhadap representasi subjek yang direkrut sesuai dengan kriteria pemilihan (*intended sample*) terhadap populasi terjangkau (*accessible population*). Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien yang datang ke RSCM karena IKJL yang dirawat di RSCM. Teknik perekrutan subjek dari populasi terjangkau diambil dengan melihat rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi pasien dengan IKJL yang dirawat di ruang rawat inap RSCM pada kurun waktu

Januari 2009 – April 2013. Penelitian ini adalah penelitian kasus kontrol dimana yang disebut sebagai kasus adalah pasien IKJL oleh MRSA, sedangkan yang disebut sebagai kontrol adalah pasien IKJL oleh non-MRSA. Kontrol diambil secara “frequency matching” berdasarkan frekuensi jenis kelamin, usia serta periode tanggal pengambilan kultur (tanggal bulan tahun indeks). Teknik sampling kasus-kontrol seperti ini dapat merepresentasikan populasi terjangkau yang dinamis. Berdasarkan hal ini, validitas eksternal dari penelitian dianggap cukup baik.

Untuk validitas eksternal II, penilaian dilakukan secara *common sense* dan berdasarkan pengetahuan umum yang ada. Dalam hal ini, yang perlu dinilai adalah apakah populasi terjangkau dari penelitian ini merupakan representasi dari populasi target (pasien infeksi kulit dan jaringan lunak yang datang dan dirawat di rumah sakit). Penelitian ini menilai faktor risiko MRSA pada infeksi kulit dan jaringan lunak secara umum. RSCM yang didaulat sebagai rumah sakit pusat rujukan nasional (*Top Referral Hospital*) sekaligus rumah sakit pendidikan calon dokter dan perawat menyebabkan karakteristik pasien berbeda dengan pusat pelayanan kesehatan lain. Karakteristik yang berbeda diantaranya pasien keganasan stadium lanjut yang dirawat cukup banyak, pasien dengan berbagai komorbid dan penggunaan antibiotik khususnya golongan quinolon cukup sering. Dengan mempertimbangkan bahwa populasi terjangkau adalah pasien IKJL yang datang dan dirawat di RSCM mempunyai karakteristik yang berbeda dengan pusat pelayanan kesehatan lain, maka peneliti menilai bahwa validitas eksternal II dari penelitian tidak baik.

Berdasarkan uraian di atas, maka generalisasi hasil penelitian ini belum dapat dilakukan pada pasien dengan infeksi kulit dan jaringan lunak yang datang dan dirawat di rumah sakit pada umumnya.

SIMPULAN

Proporsi MRSA pada pasien IKJL yang dilakukan kultur di ruang rawat inap RSCM adalah 47% (IK 95% antara 42% sampai 52%). Keganasan, penggunaan antibiotik golongan *quinolone* dan prosedur medis invasif (terutama pemasangan CVC, ventilator dan *folley* kateter urin) merupakan faktor risiko MRSA pada IKJL di ruang rawat inap RSCM. Usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, diabetes melitus, HIV positif, penggunaan kortikosteroid, penggunaan antibiotik golongan beta laktam dan makrolida, pengguna narkoba suntik (IVDU), ruang rawat, serta riwayat hospitalisasi tidak terbukti sebagai faktor risiko MRSA pada IKJL di ruang rawat inap RSCM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stenstrom R, Grafstein E, Romney M, Fahimi J, Harris D, dkk. Prevalence of and Risk Factors for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infection in a Canadian Emergency Department. *CJEM* 2009; 11 (5): 430-438
2. Dellit T, Duchin J, Hofmann J, Olson EG. Interim Guidelines for Evaluation & Management of Community Associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infection in Outpatient Settings. In: Washington: Infection Diseases Society of Washington; 2004:1-14.
3. Loho T, Astrawinata DAW. Peta Bakteri dan Kepekaan Terhadap Antibiotik RSUPN Cipto Mangunkusumo Januari-Juni 2011. Departemen Patologi Klinik RSCM-FKUI; 2012: 193-195
4. Ding Q, Li DQ, Wang PH, Chu YJ, Meng SY, Sun Q. Risk Factors for Infections of Methicillin-resistant *Staphylococci* in Diabetic Foot Patients. *Chin Med J* 2012; 92:228-31.
5. Viallon A, Marjollet O, Berthelot P, Carricajo A, Guyomarc’h S. Risk Factors Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection in Patients Admitted to ED. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 880-6
6. Leung Y, Lai RW, Chan AC, Lo JY, Ho P, Wong MM, dkk. Risk factors for Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Hong Kong. *J Infect* 2012; 64:494-9.
7. Olivo TET, Melo EC, Rocha C, Fortaleza CMCB. Risk Factors for Acquisition of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among patients from a burn unit in Brazil. *Burns* 2009; 35: 1104-11
8. McCarthy NL, Sullivan PS, Gaynes R, Rimland D. Health Care-associated and Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Comparison of Definitions. *Am J Infect Control* 2010; 38: 600-6.
9. Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* MRSA. In: Iowa: Iowa State University; 2006:1-9.
10. Sheen B. MRSA. Detroit Lucent books; 2010.
11. Sampathkumar. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: The Latest Health Scare. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1463-7.
12. Management of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections. In: The Federal Bureau of Prisons (BOP); 2010.
13. Madigan M, Martinko J, Dunlap P, Clark D. *Biology of Microorganisms*. 12 ed. San Francisco: Pearson 2008.
14. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infection. *N Engl J Med* 1998:520-33.
15. Holden MTG, Feil EJ, Lindsay JA, Peacock SJ, Day NJP, Enright MC. Complete Genomes of Two Clinical *Staphylococcus aureus* Strains: Evidence for the Rapid Evolution of Virulence and Drug Resistance. *PNAS* 2004;101:9786-91.
16. Levinson W. *Review of Medical Microbiology & Immunology*. 10 ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies; 2008.
17. Todd JK. *Staphylococcal Infections*. *Pediatr Rev* 2005;26:444-50.
18. Kowalski T, Berbari E, Osmon D. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1201-8.
19. Mitscher L. *Antibiotics and Antimicrobial Agents*. In: Williams D, Lemke T, eds. *Foye’s Principles of medicinal chemistry*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
20. Duckworth G, Cookson B, Humphreys H, Heathcock R. Revised Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection Control Guideline for Hospitals, Report of a Combined Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. *Brit Soc Antimicrob Chemother* 1998:1-48.
21. Brown DFJ, Edwards DI, Hawkey PM, et Al. Guidelines for the Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1000-18.
22. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The Evolutionary History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *PNAS* 2002;99:7687-92.
23. Guidelines for the Management of Community Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) Infections in the US Navy and Marine Corps. In: Navy Environmental Health Center; 2005:1-27.

24. Elixhauser A, Steiner, C. Infection with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in U.S. Hospitals, 1993-2005. *Healthcare Cost and Utilization Project* 2007;5:1-10.
25. Indian Network for Surveillance of Antimicrobial Resistance (INSAR) Group. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in India:Prevalence& susceptibility pattern. *Indian J Med Res.*2013; 137: 363-9.
26. Yim G. Attack of the superbug: antibiotic resistance. [Internet] 2013. [cited 2013 Jun 16] Available from <http://www.scq.ubc.ca/attack-of-the-superbugs-antibiotic-resistance/>
27. Anderson J, Mehlhorn A, MacGregor V. Community-Associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. What's in Your Neighborhood? *Jobson Medical Information LLC US Pharm* 2007;32:HS3-HS12.
28. Borlaug G, Davis, J.P., Fox, B.C. . Community Associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) Guidelines for Clinical Management and Control of Transmission. 2005.
29. Vavra SB, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007;87:3-9.
30. Wannet WJB, Neeling AJD. Successful Search-and-Destroy Policy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in The Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43:2034-5.
31. Malone B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA),Guidance for Nursing Staff. London: Royal College of Nursing (RCN). ; 2005.
32. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, Jernigan JA. Strategies for Clinical Management of MRSA in the Community: Summary of an Experts' Meeting Convened by the Centers for Disease Control and Prevention. In: *prevention Dohahscfdca*, ed. New York Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2006.
33. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1-38.
34. Schaeffer AM, McMullen KM, Mayfield JL, Richmond A, Warren DK, Dubberke ER. Risk factors Associated with Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* Colonization on Hospital Admission among Oncology Patients. *Am J Infect Control* 2009; 37: 603-5.
35. Wang JT, Wang JL, Fang CT, Chie WC, Lai MS, Lauderdale TL, dkk. Risk Factors For Mortality of Nosocomial Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infection: With Investigation of The Potential Role of Community Associated MRSA Strains. *J Infection.* 2010, 61, 449-457.
36. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, Lambert L, Lowery D, Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med.* 2005; 45: 311-20.
37. Nurkusuma DD. Faktor yang berpengaruh terhadap kejadian MRSA pada Kasus Infeksi Luka Pasca Operasi di Ruang Perawatan Bedah Rumah Sakit Dokter Karyadi. [Tesis] Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Program Studi Ilmu Bedah; 2009.
38. Irwanto R. Pola Kepekaan dan Resistensi Mikroorganisme Aerob pada Infeksi Jaringan Lunak Komplikata dengan Berbagai Manifestasi Klinisnya di Tiga Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit di Jakarta. [Tesis] Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Penyakit Dalam; 2009.
39. Susser WS, Whitaker WDL, Grant KJM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999 Mar;40(3):367-98;
40. Lowy FD. *Staphylococcus infections*. In: Kasper D, Fauci A. *Harrison's infectious diseases*. 2nd ed. USA: Mc Graw Hill Education; 2010. p: 386-99.
41. Graffunder EM, Venezia RA. Risk Factors Associated with Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infection Including Previous Use of Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2002; 49: 999-1005.
42. Xue Y. Predictive Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Colonisation Among Adults in Acute Care Setting: A Systematic Review. [Thesis] The University of Adelaide. 2011.
43. Kim YC, et al. Trend of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia in an Institution with a High Rate of MRSA after the Reinforcement of Antibiotic Stewardship and Hand Hygiene. *Am J Infect Control.* 2013; 41: e39-43.
44. Kang CI, Song JH, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Clinical features and outcome of *Staphylococcus aureus* infection in elderly versus younger adult patients. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(1): e58-62.
45. Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Res Clin.* 2007; 2007. 75(1): 47-50.
46. Armstrong DG, Rogers LC, Bevilacqua NJ. MRSA in the diabetic foot in Weigelt JA ed, MRSA diagnosis and management. CRC Press. 2007. 71-89.
47. McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am.* 1995; 9(1): 1-9.
48. Peters PJ, Brooks JT, McAllister SK, Limbago B, Lowery HK, Fosheim G, dkk. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of the groin and risk for clinical infection among HIV-infected adults. *Emerg Infect Dis.* 2013 Apr;19(4):623-9.
49. Ramarathnam V, De Marco B, Ortegon A, Kemp D, Luby J, Sreeramouju P. Risk factors for development of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among colonized patients. *Am J Infect Control.* 2013 Jan 3.
50. Galarco J, Forg P, Landa BG. Risk Factor for MRSA in Skin , Soft Tissue and Bone Infection in the Foot and Leg in A California Community Hospital. [Internet] 2009 . [Cited 2013 Jun 16]. Available from http://www.podiatryinstitute.com/pdfs/Update_2009_/2009_09.pdf.
51. Olarte NM, Valderrama IA, Reyes KR, Garzón MI, Escobar JA, Castro BE, dkk. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a Colombian hospital intensive care unit: phenotypic and molecular characterization. *Biomedica.* 2010 Jul-Sep;30(3):353-61.
52. Wang JT, Liao CH, Fang CT, Chie WC, Lai MS, Lauderdale TL, dkk. Incidence of and risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquired infection or colonization in intensive-care-unit patients. *J Clin Microbiol.* 2010 Dec;48(12):4439-44.
53. Esposito S, Purrello SM, Bonnet E, Novelli A, Tripodi F, Pascale R, dkk. Central venous catheter-related biofilm infections: An up-to-date focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *JGAR.* 2013 June; 1 (2): 71-78.