

# Perbedaan Nilai Hitung Neutrofil Absolut antara Infeksi *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* yang Berasal dari Rumah Sakit dengan yang dari Komunitas

## *Comparison of Absolute Neutrophil Count between Hospital and Community Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection*

Kurniyanto<sup>1</sup>, Widayat Djoko Santoso<sup>2</sup>, Leonard Nainggolan<sup>2</sup>, Juferdy Kurniawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

<sup>2</sup>Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

<sup>3</sup>Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

### Korespondensi :

Widayat Djoko Santoso. Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro no 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email : wijosan@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Virulensi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yang berasal dari komunitas terutama disebabkan keberadaan toksin *Panton Valentin Leukocidin* (PVL) dan *Phenol Soluble Modulín* (PSM) yang tidak dimiliki oleh MRSA yang berasal dari rumah sakit. Kedua toksin tersebut diketahui menyebabkan lisis neutrofil yang kemudian menurunkan kadar neutrofil. Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbedaan nilai hitung neutrofil absolut antara infeksi MRSA yang didapat dari rumah sakit dengan yang dari komunitas.

**Metode.** Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang melibatkan pasien terinfeksi MRSA yang dirawat di RSCM pada kurun waktu 2012-2017. Klasifikasi varian MRSA dilakukan berdasarkan pola kepekaan dan resistensi kuman terhadap antibiotik non beta laktam menjadi *community acquired* MRSA (resisten  $\leq 2$  antibiotik non beta laktam) dan *hospital acquired* MRSA (resisten  $\geq 3$  antibiotik non beta laktam). Hitung neutrofil absolut diambil pada 24 jam dilakukan kultur yang positif MRSA. Data dianalisis menggunakan program SPSS versi 22 dengan uji T dan Mann-Whitney.

**Hasil.** Dari penelitian ini didapatkan 62 subjek dengan infeksi MRSA dengan infeksi HA-MRSA (n=35) lebih banyak dibandingkan CA-MRSA (n=27). Median hitung neutrofil absolut CA-MRSA 7.410,7 (11.47,3-26.560,2) dan HA-MRSA 16.198,0 (3.921,6-28.794,1) dengan nilai p < 0,001.

**Simpulan.** Terdapat perbedaan nilai hitung neutrofil absolut yang signifikan antara infeksi MRSA yang berasal dari rumah sakit dengan yang dari komunitas.

**Kata Kunci:** Hitung neutrofil absolut, MRSA, *Panton valentin leukocidin*

### ABSTRACT

**Introduction.** The virulence factors from community acquired-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) mainly due to toxins like *Panton Valentin Leukocidin* (PVL) and *Phenol Soluble Modulín* (PSM). Both of toxins cause decrease of value through neutrophil lysis. This study aimed to identify different value of absolute neutrophil count between hospital and community acquired MRSA.

**Methods.** A cross sectional was conducted which included subjects who were infected by MRSA and hospitalized during 2012-2017. Classification of MRSA were divided due to its sensitivity and resistance to non-beta lactam antibiotics. Isolate that resistance to  $\leq 2$  antibiotics were classified as CA-MRSA. The others with resistance to  $\geq 3$  antibiotics were classified as hospital acquired MRSA. Absolute neutrophils count (ANC) were collected 24 hours from the positive MRSA culture. Data were analyzed by using independent T test and Mann-Whitney test.

**Results.** We collected 62 subjects infected by MRSA which 35 subjects were HA-MRSA and 27 subjects were CA-MRSA. The median of ANC from CA-MRSA was 7,410.7 (1,147.3-26,560.2) and HA-MRSA was 16,198.0 (3,921.6-28,794.1) with p value < 0.001.

**Conclusion.** There was a different value of absolute neutrophil count in infections due to community and hospital acquired MRSA.

**Keywords:** *Absolute neutrophil count, MRSA, Panton valentin leukocidin*

## PENDAHULUAN

Keberadaan *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) telah menjadi perhatian dunia kedokteran sejak lama. Angka kematian akibat infeksi MRSA yang invasif bervariasi di berbagai penjuru dunia, berkisar 15-60%.<sup>1</sup> Secara umum, infeksi MRSA dibagi menjadi dua berdasarkan waktu dan faktor risiko infeksi rumah sakit, yaitu *hospital acquired MRSA* (HA-MRSA) dan *community acquired MRSA* (CA-MRSA). Namun demikian, klasifikasi temporal oleh *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) ini mulai dipertanyakan karena membuat keberadaan CA-MRSA lebih sedikit jumlahnya.<sup>2</sup>

Faktor virulensi utama pada MRSA adalah keberadaan toksin *panton valentin leukocidin* (PVL) dan *phenol soluble modulins* (PSM),  $\alpha$ -toxin, gen *mecA* yang terdapat di kromosom *Staphylococcus cassette chromosome* (SCC) *mec*, *arginine catabolic mobile element* (ACME), superantigen, dan pembentukan biofilm.<sup>3</sup> Di antara faktor-faktor virulensi tersebut, PVL dan PSM memainkan peranan yang sangat penting dan sering ditemukan pada isolat CA-MRSA.<sup>4-7</sup> Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat pada tahun 2000 membuktikan sekitar 60-100% infeksi CA-MRSA membawa gen PVL, sedangkan kuman HA-MRSA hanya sekitar 4% yang membawa gen PVL.<sup>8</sup> Adapun perbedaan lain dari kedua varian MRSA ini adalah dari profil kepekaan terhadap antibiotik. Varian CA-MRSA masih cukup sensitif terhadap antibiotik non beta laktam, sebaliknya pada varian HA-MRSA lebih multi resisten.<sup>9</sup>

Pada studi *in vitro*, toksin PVL dan PSM menyebabkan pembentukan pori-pori pada membran sel neutrofil dan kemudian menyebabkan lisis sel.<sup>5-7</sup> Lisisnya neutrofil ini terjadi pada jam pertama sesuai dengan penelitian Hussain, dkk.<sup>5</sup> Pada studi pendahuluan yang kami lakukan, didapatkan bahwa penurunan atau peningkatan neutrofil akan terjadi pada 24 jam pertama sejak kultur dikerjakan. Penelitian secara klinis yang menilai perubahan neutrofil akibat infeksi CA-MRSA pada subjek sakit belum pernah dilakukan sebelumnya. Dengan identifikasi jenis MRSA lebih awal, dapat memberikan pertimbangan pemberian antibiotik empiris dan memprediksi prognosis pasien.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai perbedaan nilai hitung neutrofil absolut pada infeksi MRSA yang berasal dari rumah sakit dengan yang dari komunitas.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang (*cross-*

*sectional*) yang dilakukan di unit rekam medis Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta terhadap pasien dengan kultur MRSA positif pada kurun waktu perawatan tahun 2012-2017. Besar sampel minimal pada penelitian ini menggunakan rumus beda rerata dua kelompok dan didapatkan minimal 33 sampel. Subjek yang masuk dalam analisis adalah yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu: 1) usia  $\geq 18$  tahun; 2) ditemukan kuman MRSA pada kultur darah, sputum, cairan pleura, cairan sendi, cairan serebrospinal, jaringan, protesis, urin, ujung kateter vena sentral atau *double lumen* dan luka; dan 3) perawatan di RSCM sejak tahun 2012 hingga 2017. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah kolonisasi, pasien dengan kelainan mieloproliferatif seperti sindrom mielodisplastik dan leukemia granulositik kronik, keganasan hematologi seperti leukemia akut dan kronik, myeloma multipel, pasien dengan tumor padat ganas pasca kemoterapi < 2 minggu, pasien dengan penyakit autoimun seperti sindrom lupus eritematosus yang melibatkan hematologi, rheumatoid arthritis yang mendapatkan terapi immunosupresan, dan data rekam medis yang tidak lengkap.

Klasifikasi MRSA didasarkan atas pola kepekaan antibiotik. Dikatakan CA-MRSA apabila resisten  $\leq 2$  antibiotik non beta laktam (eritromisin, tetrasiklin, kotrimoksazol, dan kuinolon) dan HA-MRSA apabila resisten  $\geq 3$  antibiotik non beta laktam.<sup>10,11</sup>

Uji hipotesis menggunakan uji T pada data dengan distribusi normal dan uji *Mann-Whitney* pada data dengan distribusi tidak normal. Program analisis yang digunakan adalah SPSS versi 22. Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical clearance* dari panitia etik penelitian kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor: 0602/UN2.F1/ETIK/2018.

## HASIL

Proses pengambilan data subjek penelitian berlangsung selama bulan Agustus 2018. Pengambilan data didasarkan atas catatan kultur MRSA yang positif dan data resistensi *cefotaxime/oxacillin* laboratorium yang kemudian dicari dari rekam medis dan juga sistem kesehatan elektronik RSCM. Berdasarkan data tersebut, didapatkan 126 pasien dengan kultur positif MRSA. Namun demikian, hanya sebanyak 62 subjek yang memenuhi pemilihan subjek dan dimasukkan dalam analisis penelitian ini.

Sebanyak 27 subjek dikategorikan sebagai CA-MRSA dan 35 subjek sebagai HA-MRSA. Tidak didapatkan

perbedaan yang signifikan pada karakteristik kedua kelompok, terkecuali pada penggunaan kateter vena sentral yang lebih banyak pada kelompok HA-MRSA (Tabel 1). Sumber infeksi MRSA yang terbanyak adalah pneumonia dan *skin and soft tissue infection* (SSTI) pada kedua kelompok MRSA. Perbedaan rerata leukosit kedua varian adalah 7.442,9 (3.701,7-11.184,1) (Tabel 2). Nilai median hitung neutrofil absolut pada kelompok CA-MRSA lebih rendah dibandingkan HA-MRSA begitu pula pada median monosit (Tabel 3 dan 4).

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik	CA-MRSA (n= 27)	HA-MRSA (n= 35)
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	50,4 (12,8)	48,0 (17,3)
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	18 (66,6)	21 (60,0)
Lama rawat (hari), rerata (SB)	28,5 (22,7)	28,7 (18,2)
Jenis infeksi, n (%)		
Pneumonia	7 (26,0)	12 (34,3)
SSTI	7 (26,0)	9 (25,7)
Ulkus pedis DM	5 (18,5)	4 (11,4)
Osteomielitis	1 (3,7)	1 (2,9)
ISK	2 (7,4)	2 (5,7)
Empiema	0	2 (5,7)
CRBSI	3 (11,0)	5 (14,3)
Artritis septik	2 (7,4)	0
DM, n (%)	12 (44,4)	10 (28,5)
Luka kronis, n (%)	15 (55,5)	20 (57,1)
Hemodialisis, n (%)	5 (18,5)	5 (14,3)
CVC, n (%)	5 (18,5)	16 (45,7)
CDL, n (%)	4 (14,8)	6 (17,1)
Kateter urin, n (%)	15 (55,5)	27 (77,1)
Protesis, n (%)	2 (7,4)	1 (2,8)
Steroid, n (%)	2 (7,4)	2 (5,7)
Riwayat MRSA, n (%)	1 (3,7)	0

Keterangan: CA-MRSA= community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; HA-MRSA= hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CVC= central venous catheter; CDL= catheter double lumen; CRBSI= catheter related bloodstream infection; ISK = infeksi saluran kemih; SSTI= skin and soft tissue infection; DM= diabetes melitus.

**Tabel 2. Perbedaan rerata leukosit antara infeksi CA-MRSA dengan HA-MRSA**

MRSA	Leukosit ( $\mu$ l), Rerata (SB)	Nilai p	Perbedaan rerata (IK95%)
CA-MRSA	11.016,3 (6.578,5)	< 0,001	7.442,9 (3.701,7-11.184,1)
HA-MRSA	18.459,2 (7.810,0)		

Keterangan: Uji T tidak berpasangan. CA-MRSA= community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; HA-MRSA= hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

**Tabel 3. Perbedaan median hitung neutrofil absolut antara infeksi CA-MRSA dengan HA-MRSA**

MRSA	ANC ( $\mu$ l), Median (rentang)	Nilai p
CA-MRSA	7.410,7 (1.147,3-26.560,2)	< 0,001
HA-MRSA	16.198,0 (3.921,6-28.794,1)	

Keterangan: Uji Mann-whitney. CA-MRSA= community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; HA-MRSA= hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ANC= absolute neutrophils count.

**Tabel 4. Perbedaan median monosit antar infeksi CA-MRSA dengan HA-MRSA**

MRSA	Monosit ( $\mu$ l) Median (minimal-maksimal)	Nilai p
CA-MRSA	552,8 (0 – 1.424,4)	0,003
HA-MRSA	913,7 (141,8 – 3.390,4)	

Keterangan: Uji Mann-whitney. CA-MRSA= community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; HA-MRSA= hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

## DISKUSI

Prevalensi kejadian infeksi MRSA dewasa ini telah berubah. Pada era sebelum tahun 2000-an, kejadian HA-MRSA lebih banyak dibandingkan dengan CA-MRSA. Namun sejak tahun 2000 ke atas, kejadian CA-MRSA mulai meningkat terutama di rumah sakit.<sup>8</sup> Pada penelitian ini didapatkan kelompok HA-MRSA (n=35) sedikit lebih banyak dibandingkan CA-MRSA (n=27), hal ini menunjukkan proporsi kedua kelompok ini telah mengikuti pola prevalensi di dunia. Subjek penelitian yang terinfeksi MRSA lebih banyak berjenis kelamin laki-laki, hal ini dapat terkait perilaku higienitas laki-laki yang lebih buruk dari wanita.<sup>12</sup>

Kolonisasi MRSA di tubuh manusia terutama di kulit dan saluran nafas bagian atas. Lesi atau disintegritas kedua lokasi tersebut akan memudahkan infeksi kuman. Penelitian menunjukkan bahwa sumber infeksi utama MRSA adalah pneumonia dan *skin and soft tissue infection* (SSTI).<sup>9,13</sup> Pada penelitian ini, pneumonia dan SSTI merupakan sumber infeksi terbanyak pada kedua kelompok MRSA. Keberadaan kateter vena sentral merupakan salah satu faktor risiko infeksi di rumah sakit. Khanna, dkk.<sup>14</sup> melaporkan bahwa patogen tersering penyebab *catheter related blood stream infection* (CRBSI) adalah *Staphylococcus aureus*.<sup>14</sup> Pada penelitian ini didapatkan kejadian infeksi MRSA lebih banyak pada kelompok HA-MRSA yang menggunakan kateter vena sentral.

Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa *Staphylococcus aureus* melalui toksin PVL, PSM, dan toksin alfa merupakan bagian dari faktor virulensi kuman ini. Rekrutmen neutrofil terjadi pada fase awal invasi MRSA pada jaringan. Hal ini akan menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil pada lokasi infeksi tersebut. Kuman CA-MRSA kemudian akan mengekskresikan toksin PVL ataupun PSM pada saat fagositosis. Penelitian Hussain, dkk.<sup>5</sup>, Wardenburg, dkk.<sup>15</sup> dan Voyich, dkk.<sup>16</sup> membuktikan bahwa virulensi PVL menyebabkan lisis neutrofil secara *in vitro*. Begitupula Surewaard, dkk.<sup>17</sup> yang membuktikan peran toksin PSM terhadap neutrofil yang menyebabkan terjadi penurunan jumlah neutrofil akibat lisis.

Fagosit mononuklear lainnya yang berperan pada infeksi adalah monosit yang kemudian melakukan aktivitas fagositosis. *Staphylococcus aureus* menginduksi

pembentukan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) yang menarik monosit pada lokasi infeksi dalam jumlah yang besar.<sup>18</sup> Bakteri CA-MRSA memiliki toksin alfa yang pada penelitian Nygaard, dkk.<sup>19</sup> menunjukkan peningkatan permeabilitas pada membran sel monosit yang kemudian menyebabkan program kematian pada sel monosit.

Walaupun peran ketiga toksin tersebut telah terbukti secara *in vitro*, namun belum ada yang menilai kadar neutrofil secara klinis. Pada penelitian ini dilakukan penilaian secara klinis perbedaan leukosit, neutrofil, dan monosit pada pasien yang terinfeksi CA-MRSA dan HA-MRSA. Dari penelitian ini kami dapatkan perbedaan kadar leukosit, hitung neutrofil absolut, maupun hitung monosit absolut yang signifikan secara statistik antara infeksi CA-MRSA dan HA-MRSA dengan nilai p secara berturut-turut yaitu < 0,001; < 0,001; dan 0,003. Peneliti juga mendapati kadar leukosit, hitung absolut neutrofil, dan monosit lebih rendah pada infeksi CA-MRSA. Hasil ini menguatkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan secara *in vitro* sebelumnya.<sup>5,15-17</sup>

Penelitian ini mengambil data leukosit, hitung absolut neutrofil, dan monosit pada 24 jam kultur. Namun dari hasil yang didapatkan telah terjadi penurunan jumlah leukosit, neutrofil, dan monosit. Pada fase awal infeksi, terjadi peningkatan kadar leukosit, neutrofil, dan monosit sebagai akibat kemotaksis sel-sel tersebut pada lokasi infeksi. Setelah menginvasi ke lokasi infeksi, neutrofil akan melakukan fagositosis dan kemudian mengeluarkan faktor-faktor mikrobisidal seperti produksi ROS, peptida antimikrobia, dan pembentukan *neutrophils extracellular traps* (NET). Selanjutnya, untuk mengendalikan jumlah neutrofil yang berlebihan dan kelebihan zat sitotoksik yang menyebabkan kerusakan jaringan, sel ini kemudian akan mengalami apoptosis. Selain karena apoptosis, jumlah neutrofil juga berkurang akibat faktor patogen, yaitu produksi toksin PVL, PSM, dan toksin alfa.<sup>20</sup> Kemungkinan infeksi yang terjadi pada subjek penelitian ini sudah berada pada fase lanjut, yang mana telah terjadi apoptosis neutrofil dan toksin-toksin tersebut telah kontak dan menyebabkan lisis neutrofil.

Nilai hitung neutrofil absolut pada CA-MRSA yang lebih rendah dibandingkan dengan HA-MRSA pada penelitian ini dapat menjadi pertimbangan klinis pemilihan antibiotik empirik. Pada aplikasi klinis, pasien dengan kecurigaan infeksi kuman gram positif perlu dipikirkan keberadaan MRSA dan MSSA. Kuman MRSA sendiri dibagi menjadi dua, yaitu yang didapat dari rumah sakit dan dari komunitas. Pasien-pasien dengan faktor risiko infeksi rumah sakit dan riwayat penggunaan antibiotika sebelumnya perlu dipertimbangkan suatu infeksi HA-MRSA

apalagi bila didapatkan nilai hitung neutrofil yang tinggi sesuai pada penelitian ini. Pada kelompok pasien tersebut antibiotik yang adekuat seperti *vancomycin*, *linezolid*, atau *tygecilin* dengan pertimbangan sifat resistensi obat multipel dan perlu segera diberikan tanpa menunggu hasil kultur. Nilai hitung neutrofil absolut dapat menjadi nilai tambah pada rekomendasi tata laksana pneumonia terkait rumah sakit yang dikeluarkan oleh *Infectious Disease Society of America* (IDSA).<sup>21</sup>

Sebaliknya pada pasien dengan kecurigaan infeksi MRSA yang tidak memiliki faktor risiko infeksi rumah sakit dan tidak ada riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya, perlu dipertimbangkan suatu infeksi CA-MRSA. Terlebih, apabila nilai neutrofil absolut pada kelompok pasien tersebut lebih rendah atau normal. Pada kelompok CA-MRSA ini antibiotik empiris seperti golongan kuinolon, gentamisin, kotrimoksazol, eritromisin, dan tetrasiklin masih dapat dipertimbangkan mengingat kelompok ini masih cukup sensitif dengan antibiotika tersebut.

## SIMPULAN

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat perbedaan nilai hitung neutrofil absolut antara infeksi MRSA yang didapat dari rumah sakit dengan yang dari komunitas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:53-9.
2. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):787-94.
3. Watkins RR, David MZ, Salata RA. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol*. 2012;61:1179-93.
4. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TL, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med*. 2007;13(12):1510-4.
5. Hussain M, Grundmeier M, Bru M, Lo B, Varga G, Roth J, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine Leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog*. 2010;6(1):e1000715.
6. Lina G, Pie Y, Godail-gamot F, Peter M. Involvement of Pantone-Valentine Leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1128-32.
7. Benito Y, Couzon F, Lhoste Y. PSMs of hypervirulent *Staphylococcus aureus* act as intracellular toxins that kill infected osteoblasts. *PLoS One*. 2013;8(5):e63176.
8. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):616-87.
9. Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, Morita M, Cohen SH. Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MRSA infections in Sacramento, California. *J Clin Microbiol*. 2006;44(7):2423-7.

10. Merlino J. Detection and expression of methicillin/oxacillin resistance in multidrug-resistant and non-multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Central Sydney, Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(5):793–801.
11. Watson J, Givney R, Beard-pegler M, Merlino J, Vickery A, Gottlieb T, et al. Comparative analysis of multidrug-resistant, non-multidrug-resistant, and archaic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Central Sydney, Australia. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):867–72.
12. Ajao AO, Harris AD, Johnson JK, Roghmann C, Perencevich EN, Schweizer ML, et al. Association between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection may not differ by age group. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):93–5.
13. Powell JP, Wenzel RP. Antibiotic options for treating community-acquired MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(3):299–307.
14. Khanna V, Mukhopadhyay C, Vandana KE, Verma M, Dabke P. Evaluation of central venous catheter associated blood stream infections : a microbiological observational study. *J Pathog.* 2013:1-6.
15. Wardenburg JB, Palazzolo-ballance AM, Otto M, Schneewind O, Deleo FR. Panton-valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis.* 2008;198(8):1166–70.
16. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Braughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Panton-Valentine Leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis.* 2006;134:1761–70.
17. Surewaard BGJ, De Haas CJC, Vervoort F, Rigby KM, Deleo FR, Otto M, et al. Staphylococcal alpha-phenol soluble modulins contribute to neutrophil lysis after phagocytosis. *Cell Microbiol.* 2013;15(8):1427–37.
18. Beekhuizen TJH, Van de Gevel JS, Van Benten IJ, Tuk CW, Beelen RHJ. Infection of human endothelial cells with *Staphylococcus aureus* induces the production of monocyte chemotactic protein-1 ( MCP-1 ) and monocyte chemotaxis. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:489-95.
19. Nygaard TK, Pallister KB, DuMont AL, DeWald M, Watkins RL, Pallister EQ, et al. Alpha-toxin induces programmed cell death of human T cells, B cells, and monocytes during USA300 infection. *PLoS One.* 2012;7(5):e36532.
20. Bainton, Dorothy F, Ulliyot, Joan L, Farquhar, Marilyn G. The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow. *J Exp Med.* 1971;134:907–34.
21. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia : 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;1–51.