

Scoping Review: Potensi Dalbavancin terhadap Kesembuhan Pasien Osteomyelitis Dewasa yang Disebabkan oleh Infeksi *Staphylococcus Aureus*

Muhammad Emir Sidiq^{*}, Julia Hartati, Krishna Pradananta

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

^{*}emirsidiq1@gmail.com, jay.mathabiya@gmail.com, krishsurg@yahoo.com

Abstract. Osteomyelitis is an inflammation of bone structures, cancellous and periosteum in humans and caused by bacterial infection. Antibiotic treatments that are usually used are methicillin, vancomycin, and daptomycin, which often cause resistance nowadays. There is a new antibiotic called dalbavancin that has begun to be used for osteomyelitis treatment. This study aimed to analyze the potency of dalbavancin on adult osteomyelitis patient's treatment caused by *Staphylococcus aureus* infection. Scoping review was used as a method for this research by analyzing research articles from four different databases: PubMed, SpringerLink, ScienceDirect and Wiley Online Library. 8.273 articles were generated from the four databases, and after adjusting for inclusion, exclusion, and eligibility criteria, three articles matched the criteria and were further analyzed. Three articles mentioned that the usage of dalbavancin for adult osteomyelitis patients resulted more cured patients and reduction in length-of-stay in dalbavancin group than the control group, but article 1 mentioned dalbavancin group has the same safety outcome and poorer safety outcome in article 2. Dalbavancin has an additional chain of A-40926 which able to bind dalbavancin to bacterial cell membrane so that a strong bond was form to d-alanyl-d-alanine receptors. In conclusion, dalbavancin is effective for adult osteomyelitis patients which caused by *S. aureus* infection.

Keywords: *Dalbavancin, Osteomyelitis, Potency, Staphylococcus Aureus.*

Abstrak. Osteomyelitis merupakan keadaan terjadinya peradangan pada tulang *cancellous* dan periosteum diakibatkan oleh infeksi bakteri yang dapat terjadi pada manusia ataupun hewan. Terapi Antibiotik yang paling sering digunakan berupa *methicillin*, *vancomycin* dan *daptomycin*, tetapi kini sering mengalami resistensi. Terdapat antibiotik baru berupa dalbavancin yang mulai digunakan untuk pengobatan osteomyelitis. menganalisis potensi dalbavancin pada pasien osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus* dibandingkan dengan obat standar. Metode yang digunakan dalam penelitian ini berupa *scoping review* dengan menganalisis artikel ilmiah dari 4 *database* yaitu *PubMed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, dan *Wiley Online Library*. Hasil pencarian awal sebanyak 8.273 artikel, yang setelah disesuaikan dengan kriteria inklusi, eksklusi dan kelayakan menghasilkan 3 artikel yang dapat dianalisis. Hasil analisis dari ketiga artikel menyatakan bahwa dalbavancin menghasilkan potensi yang baik untuk pengobatan osteomyelitis dan menghasilkan angka kesembuhan yang lebih tinggi dan pengurangan lama rawat inap lebih banyak pada grup dalbavancin dibanding pada grup obat standar, sedangkan keamanan dalbavancin dinyatakan sama seperti obat standar pada artikel 1, sementara artikel 2 menyatakan keamanan dalbavancin lebih buruk dibandingkan obat standar. Dalbavancin memiliki struktur rantai A-40926 yang mampu mengikatkan dalbavancin ke membran sel bakteri sehingga terbentuk ikatan kuat terhadap reseptor *d-alanyl-d-alanine*. Simpulan penelitian ini adalah pemberian dalbavancin efektif terhadap pasien osteomyelitis dewasa yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus*.

Kata Kunci: *Dalbavancin, Osteomyelitis, Potensi, Staphylococcus Aureus.*

A. Pendahuluan

Osteomyelitis merupakan keadaan terjadinya peradangan pada tulang *cancellous* dan periosteum diakibatkan oleh infeksi yang dapat terjadi pada manusia ataupun hewan. Osteomyelitis dapat diakibatkan juga oleh trauma, operasi ortopedik, kegagalan fungsi pembuluh darah, dan atau tanpa disertai dengan bakteriemia.¹ Osteomyelitis terjadi pada 2-5% tindakan operasi yang melibatkan penggunaan alat fiksasi internal, yang disertai oleh kegagalan dan malfungsi tindakan implan diakibatkan oleh infeksi bakteri.¹

Pengobatan osteomyelitis dapat berlangsung hingga 6 minggu dan jika tidak dilakukan pengobatan dengan segera, osteomyelitis dapat menimbulkan komplikasi berupa vertebral osteomyelitis, yang dapat menyebabkan gangguan fungsi saraf dan deformitas tulang belakang yang dapat memengaruhi kualitas hidup hingga menyebabkan kematian khususnya pada populasi yang memiliki faktor resiko seperti orang lanjut usia, pasien yang menjalani hemodialisis, diabetes mellitus, sirosis hepar, keganasan dan *infective endocarditis*.³

Empat puluh persen kasus osteomyelitis disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus* dan *coagulase negative Staphylococci* (CoNS) dengan angka resistensi yang meningkat setiap tahunnya. Antibiotik yang paling sering dipakai adalah *Methicillin*, tetapi pada saat ini terjadi resistensi sehingga tidak digunakan lagi.⁴ Selain pengobatan dengan *methicillin*, terdapat pengobatan standar yang dapat digunakan untuk mengatasi osteomyelitis yang mengalami resistensi terhadap pengobatan *methicillin*, yaitu berupa vankomisin dan daptomisin. Salah satu antibiotik yaitu dalbavancin, yang sering digunakan untuk pengobatan *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection* (ABSSSI). Dalbavancin bersifat poten dalam pengobatan bakteri gram positif yang dapat menyebabkan infeksi tulang dan sendi.⁷

Dalbavancin memiliki mekanisme aksi untuk mengikat reseptor *D-alanyl-D-alanine*, yang merupakan reseptor yang hanya terdapat di bakteri gram positif dan berperan dalam pembentukan dinding peptidoglikan, memungkinkan dalbavancin untuk mengobati dan menurunkan kejadian infeksi berulang, khususnya yang disebabkan oleh bakteri gram positif, seperti pada penderita infeksi osteoartikular, endokarditis, dan infeksi hematogen lainnya serta efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan pengobatan standar.^{6,8} Dalbavancin memiliki keunggulan berupa panjangnya waktu paruh, tingginya konsentrasi, waktu pemberian obat dan biaya yang lebih baik dibandingkan obat standar.⁹

Meskipun telah dibuktikan bahwa dalbavancin efektif untuk mengobati osteomyelitis yang disebabkan oleh *S. aureus*, dalbavancin masih jarang digunakan untuk pengobatan osteomyelitis. Hal ini menyebabkan peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai membandingkan efektivitas antara penggunaan dalbavancin dan obat standar terhadap infeksi *Staphylococcus aureus* pada penderita osteomyelitis dewasa.

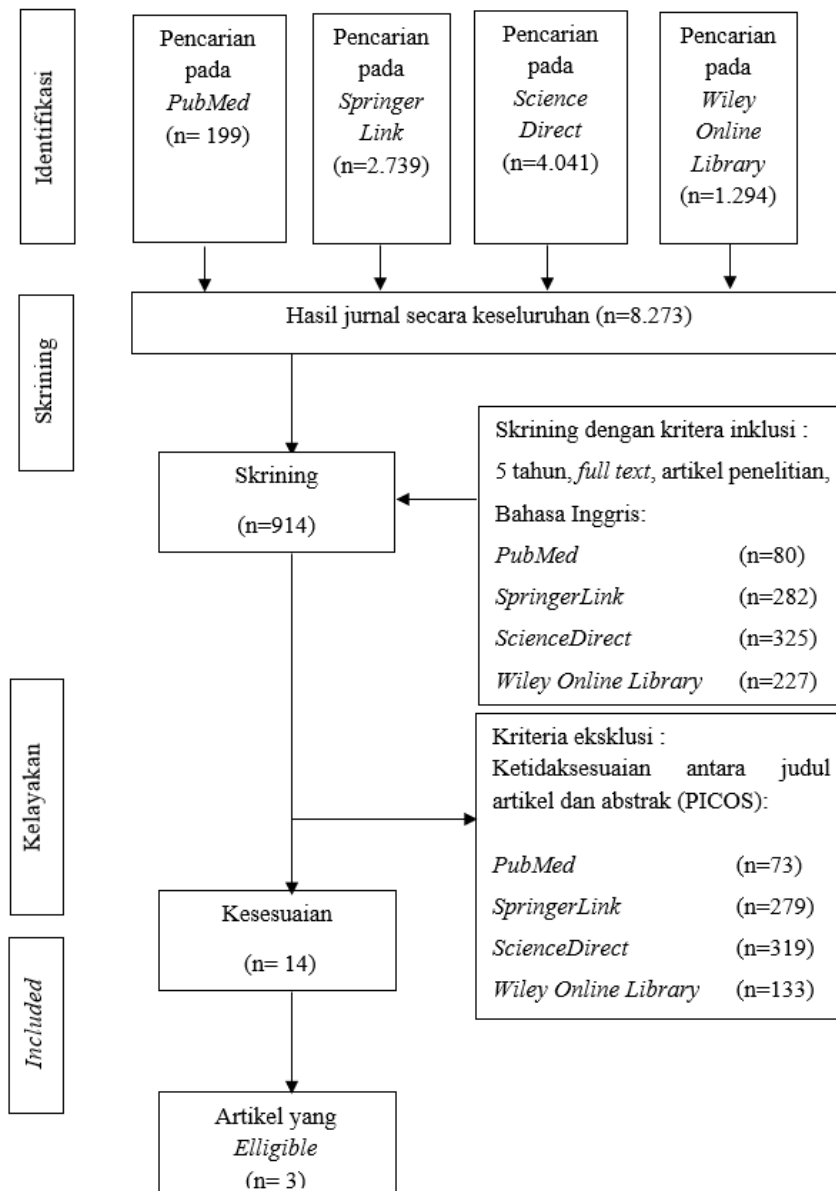
B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Fokus utama penelitian ini adalah efektivitas pemberian dalbavancin terhadap pasien osteomyelitis dewasa yang disebabkan oleh infeksi *staphylococcus aureus*. Sampel penelitian ini berjumlah 8.273 artikel penelitian dari jurnal internasional. Data diekstraksi melalui tiga langkah. Pertama, pencarian data melalui tiga database seperti *PubMed*, *SpringerLink*, *ScienceDirect*, dan *Wiley Online Library* dengan menggunakan kata kunci Dalbavancin OR Rifampin OR Clindamycin OR Quinolone AND osteomyelitis AND *staphylococcus aureus*.

Kedua, judul dan abstrak dilakukan *skrining* menurut kriteria inklusi meliputi artikel penelitian yang telah dipublikasikan di jurnal internasional yang berkaitan dengan efektivitas pemberian dalbavancin terhadap pasien osteomyelitis dewasa yang disebabkan oleh infeksi *staphylococcus aureus* menggunakan database; artikel yang diterbitkan dalam periode 2016 sampai dengan 2021 (5 tahun); artikel penelitian asli; artikel penelitian *full text*; artikel dalam bahasa Inggris.

Pada tahap ketiga dilakukan *skrining* berdasarkan kriteria eksklusi yaitu ketidaksesuaian antara judul artikel dengan abstrak (tidak mengikuti PICOS); artikel terdapat duplikasi; dan hasil penelitian berasal dari tesis, disertasi, web ataupun laporan penelitian.

Artikel yang diperoleh adalah tiga artikel yang kompatibel dengan PICOS: Populasi (orang dewasa dengan osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus*), Faktor Prognostik (pemberian dalbavancin), Hasil (kesembuhan), dan Studi (observasional *dan clinical trial*). Setelah itu, tiga artikel memenuhi kriteria kelayakan dinilai menggunakan daftar *penilaian kritis Joanna Briggs Institute (JBI)* yang dilakukan oleh dua orang, yaitu peneliti dan pembimbing.



Gambar 1. Tahapan Pencarian dan Pemilihan Artikel

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan pencarian data dengan menggunakan metode *scoping review*, ditemukan 3 artikel yang sesuai dengan PICOS disajikan pada tabel 1. 6Populasi penelitian ini yaitu orang dewasa dengan osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus*, intervensinya berupa pemberian dalbavancin, dengan pembandingnya pasien yang diberi antibiotik lain, hasilnya adalah kesembuhan dengan desain penelitian berupa *cohort retrospective, clinical trial* dan *randomized controlled trial*.

Tabel 1. Potensi Dalbavancin terhadap Kesembuhan Pasien Osteomyelitis Dewasa yang Disebabkan oleh Infeksi *Staphylococcus Aureus*

No	Judul/Tahun/ Peneliti	Tujuan/Responden/Desain Penelitian	Intervensi/Metode Pengukuran/Analisis	Hasil
1.	<i>Dalbavancin versus standard of care for the treatment of osteomyelitis in adults: A retrospective matched cohort study.</i> 2018. Thamer, dkk ⁷	Menganalisis keamanan dan efektivitas dalbavancin dibandingkan dengan obat terapi standar dalam pengobatan pasien osteomyelitis dewasa pada 21 pasien menerima pengobatan dalbavancin dan hanya 11 pasien yang termasuk kedalam kriteria inklusi menggunakan studi kohort retrospektif.	Pemberian dalbavancin, kesembuhan diukur dengan hilangnya tanda dan gejala terkait infeksi per assessment oleh tenaga klinis yang memeriksa dan tidak membutuhkan tambahan intervensi pembedahan atau perubahan regimen dalbavancin. Data dianalisis menggunakan uji <i>chi-square</i> .	Semua pasien yang diberi dalbavancin sembuh (100%) dan 9 dari 11 sembuh pada pasien yang diberi obat standar (82%). Tidak muncul efek samping pada kedua grup ($p = 0,138$).
2.	<i>Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety.</i> 2018. Urania Rappo, dkk. ²²	Menganalisis efektivitas dan keamanan penggunaan dalbavancin pada kejadian pertama osteomyelitis yang diketahui atau dicurigai disebabkan oleh infeksi gram positif pada 80 pasien menggunakan studi <i>randomized control trial</i> .	Pemberian dalbavancin dan obat standar berupa vancomycin, linezolid dan levofloxacin. Kesuksesan ditandakan oleh kesembuhan pada akhir terapi tanpa membutuhkan pemberian antibiotik tambahan, dan kegagalan ditandakan dengan adanya perburukan, tidak merespon terhadap pengobatan, amputasi akibat infeksi bertambah parah dan kematian.	Kesembuhan terjadi pada 65 dari 67 (97%) pasien grup dalbavancin dan 7 dari 8 (88%) pasien grup obat standar. Efek samping terjadi pada 10 pasien dalam grup dalbavancin (14,3%) dan tidak ada yang mengalami efek samping pada pasien grup obat standar. Lama rerata rawat inap grup dalbavancin selama 15,8 (8-38) hari dan pada grup obat standar selama 30,5 (11-56) hari ($p = 0,24$).
3.	<i>Dalbavancin for the management of gram-positive osteomyelitis: Effectiveness and potential utility.</i> 2018. Thamer, Gregory K. Perry dkk. ²⁰	Menjelaskan efektifitas dan tolerabilitas dalbavancin dalam pengobatan osteomyelitis pada 36 pasien yang terdiagnosis osteomyelitis menggunakan studi <i>clinical trial</i> .	Pemberian dalbavancin, kesembuhan ditandai dengan menghilangnya tanda dan gejala akibat infeksi, tidak dibutuhkannya tindakan operasi serta perubahan terapi dalbavancin.	28 dari 36 pasien (90%) yang menerima dalbavancin sembuh dan terdapat pengurangan rerata lama rawat inap selama 10 Hari (18 – 28 hari).

Berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan metode *scoping review*, terdapat tiga artikel yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Metode penelitian yang dipakai berupa *cohort retrospective*, *clinical trial* dan *randomized controlled trial*. Pengambilan data dilakukan dengan mengumpulkan rekam medis dari pasien dewasa yang mengalami infeksi bakteri gram positif dan melakukan randomisasi pada subjek penelitian dengan intervensi berupa pemberian dalbavancin dan obat standar.^{5,20,22}

Tiga artikel tersebut memiliki tujuan untuk menganalisis potensi dan keamanan dalbavancin terhadap pengobatan pasien osteomyelitis dewasa yang dibanding dengan penggunaan obat standar. Selain potensi dan keamanan, hasil penelitian artikel 2 dan 3 meneliti potensi antara dalbavancin dan obat standar dengan pengurangan lama rawat inap. Potensi dilihat dari jumlah pasien sembuh akibat pengobatan dan berkurangnya lama rawat inap. Artikel 2 juga meneliti keamanan dalbavancin dengan melihat efek samping pengobatan yang muncul pada pasien.^{5,20,22} Subjek yang digunakan pada seluruh penelitian bersifat homogen, yaitu berupa pasien osteomyelitis dewasa, dengan mayoritas subjek pada ketiga artikel berupa laki laki. Agen infeksi penyebab osteomyelitis pun sama pada ketiga artikel, yaitu bakteri *Staphylococcus aureus*.^{5,20,22}

Untuk mengeradikasi agen infeksi, intervensi dalbavancin dan obat standar diberikan beragam. Dosis dalbavancin pada ketiga artikel diberikan beragam, dengan sebagian besar diberikan sebanyak 1000 mg dan 1500 mg dalam minggu pertama, dilanjutkan 500 mg pada minggu setelahnya. Sebagai pembanding, obat standar berupa vancomycin, daptomycin, cefazolin pada artikel 1, dan vancomycin, linezolid dan levofloxacin pada artikel 2 diberikan kepada pasien grup obat standar. *Follow up* secara berkala dilakukan untuk melihat respon pasien.^{5,20,22}

Follow up dilakukan untuk melihat respon pasien terhadap pemberian terapi dalbavancin. Pada ketiga artikel menyatakan dalbavancin efektif untuk pengobatan osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus*. Hal ini dibuktikan pada artikel 1 yang menghasilkan kesembuhan lebih banyak pada seluruh 11 pasien (100%) grup dalbavancin dibanding 9 dari 11 pasien (82%) pada grup obat standar ($p = 0,138$); artikel 2 menghasilkan kesembuhan yang lebih banyak pada grup dalbavancin sebanyak 65 dari 67 (97%) pasien grup dalbavancin dibanding 7 dari 8 (88%) pasien grup obat standar; dan artikel 3 yang menghasilkan kesembuhan pada 28 dari 36 pasien (90%) yang diberikan dalbavancin. Potensi juga dibuktikan dengan berkurangnya lama rawat inap, yang dinyatakan pada artikel 2, bahwa pengguna dalbavancin menghasilkan pengurangan lama rawat inap yang lebih singkat selama 15,8 (8-38) hari pada grup dalbavancin dibanding pada grup obat standar selama 30,5 (11-56) hari ($p = 0,24$) dan artikel 3 yang menghasilkan rerata lama rawat inap selama 10 Hari (18 – 28 hari).^{5,20,22}

Selain potensi, keamanan juga dianalisis pada grup dalbavancin dan obat standar dengan melihat efek samping yang muncul. Artikel 1 menyatakan tidak ada perbedaan sama sekali pada kedua grup, dengan hasil tidak ada sama sekali pasien yang mengalami efek samping pada kedua grup. Hal ini berbeda pada artikel 2 yang menyatakan bahwa keamanan dalbavancin lebih rendah dibanding obat standar, yang dibuktikan. Penelitian yang dilakukan oleh Rappo dkk. menyatakan bahwa Efek samping terjadi pada 10 pasien dalam grup dalbavancin (14,3%) dan tidak ada yang mengalami efek samping pada pasien grup obat standar.²²

Dari ketiga artikel didapatkan bahwa seluruh artikel menyatakan dalbavancin efektif dalam pengobatan osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus* yang diindikasikan dari jumlah kesembuhan melebihi 90%, lebih banyak pasien sembuh dan lama rawat inap yang lebih singkat dibanding penggunaan obat standar. Selain itu, dalbavancin dinyatakan tidak terdapat perbedaan dari segi keamanan pada artikel 1, tetapi pada artikel 2 dinyatakan obat standar lebih aman dibanding dalbavancin dalam pengobatan osteomyelitis dewasa yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus*.^{5,20,22}

Dalbavancin merupakan antibiotik lipoglikopeptida yang berasal dari derivat teicoplanin.²⁴ Berbeda dengan antibiotik lain, dalbavancin memiliki rantai tambahan berupa A-40926 yang tidak dimiliki oleh obat standar lainnya. Adanya rantai tersebut memungkinkan pengikatan terhadap membran sel bakteri yang lebih kuat, sehingga dalbavancin memiliki potensi yang lebih kuat, waktu paruh yang panjang dan memungkinkan untuk interval

pemberian dosis yang lebih panjang.²⁵

Dalbavancin memiliki mekanisme aksi menghambat sintesis dinding bakteri dengan menjadikan D-alanyl-d-alanine pada dinding bakteri **peptidoglikan** sebagai targetnya. Hal tersebut dapat menghambat aktivitas transpeptidase dan transglukosilase, sehingga memudahkan untuk proses eliminasi bakteri.²⁵ Keunggulan segi molekuler, mekanisme aksi dan lama waktu paruh dalbavancin dapat menyembuhkan pasien lebih banyak, dan lama rawat inap yang lebih singkat dibanding obat standar lainnya.¹⁷

Potensi dalbavancin dibuktikan dengan kemampuannya yang cukup baik dalam penetrasi terhadap jaringan tulang dan cairan synovial. Dalbavancin juga merupakan antibiotik spektrum luas dan memiliki karakteristik bakterisidal yang dapat digunakan sebagai terapi pengganti obat standar pada pasien yang mengalami infeksi *S. aureus* yang mengalami resistensi terhadap pengobatan metisilin.²⁶ Selain dari segi potensi, dalbavancin memiliki keunggulan dari segi interval pemberian dosis. Regimen dosis dalbavancin diberikan dengan dua cara yaitu 1500 mg atau 1000 mg pada minggu pertama dan 500 mg pada minggu kedua secara intravena. Waktu paruh dalbavancin selama 14 hari, sehingga dapat digunakan pada pasien rawat jalan dalam jangka panjang.^{6 25} Potensi yang baik dan waktu interval pemberian dalbavancin yang panjang memungkinkan untuk pengurangan lama rawat inap.^{5,20,22}

Hal ini dibuktikan dalam penelitian Urania Rappo dkk. yang menyatakan bahwa lebih banyak jumlah pasien yang mengalami kesembuhan pada pengguna dalbavancin, yang menghasilkan kesembuhan sebanyak 65 dari 67 (97%) dan 7 dari 8 (88%) pasien grup obat standar. Penelitian ini juga menyatakan bahwa terdapat pengurangan rerata lama rawat inap grup dalbavancin selama 15,8 (8-38) hari dan pada grup obat standar selama 30,5 (11-56) hari. Penelitian yang dilakukan oleh Thamer dkk. juga menyatakan bahwa dalbavancin lebih efektif dibanding obat standar, yang didukung oleh total kesembuhan pasien grup dalbavancin pada seluruh pasien (100%), sedangkan dibanding 9 dari 11 sembuh pada pasien yang diberi obat standar (82%). Selain itu, dalam penelitian Thalmer, Gregory dkk menyatakan terdapat kesembuhan sebanyak 28 dari 36 pasien (90%) dan pengurangan rerata lama rawat inap selama 10 Hari (18 – 28 hari).^{5,20,22}

Berbeda dengan potensi, keamanan dalbavancin menunjukkan hasil terbalik, dimana dalbavancin dibuktikan memiliki keamanan yang sama dengan obat standar dan keamanan yang lebih buruk dibanding obat standar. Pernyataan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Thamer dkk yang menyimpulkan bahwa seluruh pasien yang diberi dalbavancin dan obat standar tidak mengalami efek samping. Penelitian yang dilakukan oleh Urania Rappo dkk. menyebutkan bahwa Efek samping muncul pada 10 pasien dalam grup dalbavancin (14,3%), sedangkan tidak ada yang mengalami efek samping pada pasien grup obat standar.^{5,20,22}

Dari ketiga artikel didapatkan bahwa seluruh artikel menyatakan dalbavancin efektif dalam pengobatan osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus* yang diindikasikan dari jumlah kesembuhan melebihi 90%, lebih banyak pasien sembuh dan lama rawat inap yang lebih singkat dibanding penggunaan obat standar. Selain itu, dalbavancin dinyatakan tidak terdapat perbedaan dari segi keamanan pada artikel 1, tetapi pada artikel 2 dinyatakan obat standar lebih aman dibanding dalbavancin dalam pengobatan osteomyelitis dewasa yang disebabkan oleh infeksi *S. aureus*.^{5,20,22}

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan dari bab sebelumnya, dari ketiga artikel dapat disimpulkan bahwa angka kesembuhan pasien yang diberi dalbavancin lebih banyak dibanding pasien yang diberi obat standar pada pengobatan pasien osteomyelitis yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus*. Dalbavancin juga berpotensi lebih efektif daripada obat standar pada pengobatan pasien osteomyelitis dewasa yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus* dilihat dari jumlah total kesembuhan pasien dan pengurangan lama rawat inap.

Acknowledge

Peneliti ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini..

Daftar Pustaka

- [1] Silva V, Miranda C, Antão HS, Guimarães J, Prada J, Pires I, et al. Therapeutic potential of dalbavancin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-osteomyelitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul 1;56(1).
- [2] Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Joseph Melton L, Huddleston PM. Trends in the epidemiology of osteomyelitis a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2014;97(10):837–45.
- [3] Kokabu T, Takahata M, Ishiguro N, Iwasaki N. Long-term prognosis of hematogenous vertebral osteomyelitis: Mortality, quality of life, and pain. *J Orthop Sci [Internet]*. 2017;22(5):822–7.
- [4] Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open forum Infect Dis [Internet]*. 2019 Jan 1 [cited 2021 Feb 13];6(1):ofy331.
- [5] Almangour TA, Perry GK, Alhifany AA. Dalbavancin versus standard of care for the treatment of osteomyelitis in adults: A retrospective matched cohort study. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc [Internet]*. 2020 Apr 1 [cited 2021 Feb 13];28(4):460–4.
- [6] Veve MP, Patel N, Smith ZA, Yeager SD, Wright LR, Shorman MA. Comparison of dalbavancin to standard-of-care for outpatient treatment of invasive Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Dec 1;56(6).
- [7] Almangour TA, Perry GK, Alhifany AA. Dalbavancin versus standard of care for the treatment of osteomyelitis in adults: A retrospective matched cohort study. *Saudi Pharm J*. 2020 Apr 1;28(4):460–4.
- [8] Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA. Dalbavancin: A novel antimicrobial. *Int J Clin Pract*. 2007 May;61(5):853–63.
- [9] Kussmann M, Obermueller M, Berndt F, Reischer V, Veletzky L, Burgmann H, et al. Dalbavancin for treatment of implant-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an experimental rat model. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–5.
- [10] Foster TJ, Geoghegan JA. *Staphylococcus aureus* [Internet]. Vols. 2–3, *Molecular Medical Microbiology: Second Edition*. Elsevier Ltd; 2014. 655–674 p. Available from:
- [11] Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–61.
- [12] Carol KC, Morsen SA, Mietzner T, Miller S, Fatimah, Nuryaningsih. *Jawet's, Melnick & Aldelberg Medical Microbiology*. 2016.
- [13] Ondusko DS, Nolt D. *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Rev*. 2018;39(6):287–98.
- [14] Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician*. 2011;84(9):1027–33.
- [15] Alder KD, Lee I, Munger AM, Kwon HK, Morris MT, Cahill S V., et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* in bone and joint infections: A mechanism of disease recurrence, inflammation, and bone and cartilage destruction. *Bone [Internet]*. 2020;141(March):115568.
- [16] Gonzalez D, Bradley JS, Blumer J, Yogev R, Watt KM, James LP, et al. Dalbavancin Pharmacokinetics and Safety in Children 3 Months to 11 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(7):645–53.
- [17] Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*. 2015 Sep 26;4(3):245–58.
- [18] Dash RP, Babu RJ, Srinivas NR. Review of the pharmacokinetics of dalbavancin, a recently approved lipoglycopeptide antibiotic. *Infect Dis (Auckl) [Internet]*. 2017;49(7):483–92.

- [19] Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA. Dalbavancin: A novel antimicrobial. *Int J Clin Pract*. 2007;61(5):853–63.
- [20] Almangour TA, Perry GK, Terriff CM, Alhifany AA, Kaye KS. Dalbavancin for the management of gram-positive osteomyelitis: Effectiveness and potential utility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Mar 1;93(3):213–8.
- [21] Almangour TA, Perry GK, Alhifany AA. Dalbavancin versus standard of care for the treatment of osteomyelitis in adults: A retrospective matched cohort study. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2020;28(4):460–4.
- [22] Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients: A randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jan 1;6(1).
- [23] Almangour TA, Perry GK, Alhifany AA. Dalbavancin versus standard of care for the treatment of osteomyelitis in adults: A retrospective matched cohort study. *Saudi Pharm J*. 2020 Apr 1;28(4):460–4.
- [24] Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2021 Feb 13];4(3):245–58.
- [25] Leuthner KD, Buechler KA, Kogan D, Saguros A, Lee HS. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:931–40.
- [26] Wunsch S, Krause R, Valentin T, Prattes J, Janata O, Lenger A, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr 1;81:210–4.
- [27] Salsabila, Aliya, Yuniarti (2021). *Hubungan Derajat Merokok dengan Gejala Gangguan Sistem Pernapasan pada Pegawai Universitas Islam Bandung*. 1(2). 100-106.