

## **Deteksi Bakteri MRSA *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* pada Sampel Darah Pasien Rawat Inap**

**Indas Wari Rahman<sup>1</sup>, Nurfitri Arfani<sup>1\*</sup>, Rafika<sup>1</sup>, Joyce Veronica Tadoda<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Program Studi D-IV Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi Kesehatan, Universitas Megarezky, Makassar*

*E-mail: nurfitri.arfani@gmail.com*

### **Abstrak**

*Infeksi nosokomial merupakan salah satu infeksi yang didapatkan selama perawatan di rumah sakit. Salah satu mikroorganisme yang menjadi penyebab infeksi nosokomial adalah bakteri *Staphylococcus aureus*. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah strain dari *Staphylococcus aureus* yang telah mengalami resistensi terhadap antibiotik metisilin dan golongan beta laktam. Mekanisme resistensi MRSA terjadi karena *Staphylococcus aureus* menghasilkan *Penicillin Binding Protein (PBP2a)* yang dikode oleh gen *mecA* yang memiliki afinitas rendah terhadap metisilin. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) pada sampel darah pasien rawat inap. Metode penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan *Cross Sectional Study*. Sampel yang digunakan sebanyak 24 sampel darah dan menggunakan metode *Poymerase Chain Reaction (PCR)*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 29 sampel yang digunakan, terdapat 7 (24%) terdeteksi gen *mecA*, sedangkan 22 (76%) tidak ditemukan. Hal ini ditandai dengan tidak terbentuknya pita pada ukuran 162 bp. Oleh karena itu, maka dapat disimpulkan bahwa ditemukan MRSA pada 7 sampel pada pasien rawat inap.*

**Kata Kunci:** MRSA, *mecA*, PCR, pasien rawat inap

### **PENDAHULUAN**

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar tidak saja di Indonesia akan tetapi diseluruh dunia. Penyakit infeksi ini juga merupakan penyebab utama kematian di dunia. Salah satu infeksi yang didapatkan selama perawatan di rumah sakit atau fasilitas kesehatan lainnya adalah infeksi nosokomial atau infeksi terkait perawatan kesehatan atau yang dikenal dengan HCAI (*Healthcare-Associated Infection*). Jenis mikroorganisme yang berpotensi menjadi penyebab infeksi nosokomial yaitu: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Baharutan, dkk., 2015).

Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan flora normal yang sering ditemukan pada bagian tubuh manusia seperti di hidung, kulit, tenggorokan dan mulut. *S. aureus* memiliki strain resisten

terhadap golongan antibiotik  $\beta$ -lactam dan resisten terhadap antibiotik methicillin. Salah satu strain *S. aureus* yang resistan antibiotik adalah *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Kemalapatni, dkk., 2017). MRSA merupakan penyebab utama infeksi nosokomial, MRSA memiliki 2 jenis yaitu MRSA yang diperoleh di rumah sakit (HA-MRSA) dan MRSA yang diperoleh pada masyarakat (CA-MRSA). Infeksi terkait perawatan kesehatan disebabkan MRSA dikaitkan dengan tingginya angka kematian, meningkatnya lama perawatan dan biaya tinggi. Kolonisasi MRSA biasanya mendahului infeksi dan peran utama dalam diseminasi di rumah sakit. Populasi pasien rumah sakit terlepas dari status kolonisasi MRSA telah menunjukkan dapat mengurangi transmisi silang dan infeksi. MRSA menjadi masalah kesehatan terkini di dunia terkait angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Pola resistensi juga mengalami perubahan dari waktu ke waktu diperlukan data sistematis mengenai kejadian dan pola resistensi *Staphylococcus aureus* untuk mencegah resistensi dan mendapatkan hasil klinik yang baik. Prevalensi MRSA dengan kesesuaian penggunaan antibiotik hasil prevalensi terus meningkat dari tahun 2015 hingga tahun 2018 yaitu, 7.69%, 5.63%, 10.85%, dan 12.94% (Nuryah, dkk., 2019).

Di Indonesia, angka kejadian penyakit infeksi nosokomial pada tingkat layanan Rawat Inap Tingkat Lanjut sampai dengan Desember 2014 mencapai 148,703 kasus. Selain itu ditemukan 30% sampai 80% penggunaan antibiotik tidak berdasarkan indikasi penggunaan. Hal ini tidak hanya menjadi ancaman bagi lingkungan yang berkaitan akan tetapi juga bagi masyarakat luas (Kemenkes RI 2015). Sekitar 10-20% infeksi nosokomial disebabkan oleh kualitas udara pada ruang perawatan di rumah sakit, karena beberapa cara transmisi kuman penyebab infeksi ditularkan melalui udara. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ilhamjaya, dkk., (2019) di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar menunjukkan bahwa dari 103 orang pasien baru masuk IGD RS Universitas Hasanudin periode Mei sampai Agustus 2017, terdapat 30 orang (29.13%) yang merupakan pembawa/karier *S. aureus*. Dari 30 orang tersebut, 6 orang (20.0%) diantaranya positif MRSA melalui identifikasi secara fenotip dan 24 orang (80%) lainnya negatif MRSA.

Penyebab MRSA itu sendiri karena adanya gen resisten *mecA* yang terletak didalam *Staphylococcus Cassette Chromosome mec* (SCCmec) dari *Staphylococcus aureus* dan gen ini mengkode transpeptidase spesifik yang bisa menyebabkan bakteri resisten terhadap metisilin (Prasetio, dkk., 2016). Timbulnya resistensi terhadap antibiotik golongan  $\beta$ -laktam adalah dengan diproduksinya enzim  $\beta$ -laktamase (Hilda & Berliana, 2015). MRSA dapat muncul karena penggunaan antibiotik yang tidak dalam indikasi pemakaian. Hal ini yang menyebabkan bakteri *Staphylococcus* dapat mempelajari cara melawan antibiotik, sehingga antibiotik tersebut tidak lagi dapat membunuhnya. Oleh karena itu, dalam penelitian ini digunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk mendeteksi bakteri MRSA pada sampel darah pasien rawat inap.

## **METODE PENELITIAN**

### **Jenis Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan adalah deskriptif dengan pendekatan cross sectional study menggunakan gen *mecA* sebagai penanda adanya bakteri MRSA pada sampel darah pasien rawat inap.

### **Lokasi Penelitian**

Lokasi penelitian dilakukan di Laboratorium Molekuler Prodi DIV Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Megarezky dan Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUM-RC).

### **Populasi dan Sampel**

Populasi penelitian ini adalah pasien rawat inap di Rumah Sakit Bhayangkara dan Rumah Sakit Umum Daerah Kota Makassar yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel yang digunakan adalah serum darah pasien rawat inap dengan jumlah sampel sebanyak 29 sampel.

## **Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tabung EDTA, cool box, Thermal Cycler, centrifuge, vortex, oven, gel dokumentation, mikropipet, BSC II, UV transulaminator, tabung efendorf, tabung PCR, rak tabung.

Adapun bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kapas alkohol, spuit 3cc, alcohol swab, plester/hepafix, handscoon, proteinase K, buffer, ethanol, Ethidium Bromida (EtBr), Enzim PCR, nuclease free water, primer *mecA* forward [5'-GGGATCATAGCGTCATTATTC-3'] dan primer *mecA* reverse [5'AACGATTGTGACACGATAGCC-3'], agarosa 2%, larutan Tris-Borat-EDTA, Loading Dye, DNA Leader/Marker 100 bp, aquades, tip, microcentrifuge tube 1,5 ml, tabung PCR, dan cup tabung PCR, dan tissue.

## **Prosedur Kerja**

### ***Pengambilan Sampel Darah***

Sampel serum darah pasien depresi diambil sebanyak 2-3 mL lalu dimasukkan ke dalam tabung EDTA dan disimpan pada suhu 40°C sebelum dilakukan ekstraksi DNA.

### ***Ekstraksi DNA***

Isolasi DNA dilakukan dengan metode spin column. Sebanyak 200 µL sampel darah (serum) dimasukkan ke dalam tabung mikrocentrifuge 1,5 mL steril lalu ditambahkan 20 µL Proteinase K, dihomogenkan dengan cara pipetting, kemudian diinkubasi pada 60°C selama 5 menit kemudian tambahkan 200 µL buffer GSB, vortex dan di inkubasi kembali pada suhu 60°C selama 2 menit. Tambahkan 200 µL etanol absolut (96%) lalu vortex selama 10 detik. Ambil semua campuran tersebut dan pindahkan kedalam spin column, dan sentrifugasi dengan kecepatan 14,000 xg selama 1 menit. Ganti collection tube yang berada di bawah collection tube yang baru kemudian tambahkan buffer W1 sebanyak 400 µL. Sentrifugasi selama 30 detik dengan kecepatan 14,000 xg dan buang cairan residu pada *collection tube*. Tambahkan wash buffer sebanyak 600 µL kemudian sentrifuge pada kecepatan 14,000 xg selama 30 detik, buang cairan di collection tube dan sentrifuge kembali selama 3 menit dengan kecepatan yang sama. Selanjutnya gantikan collection tube dengan mikrocentrifuge (1.5 mL) steril pada bagian spin column. Tambahkan elution buffer sebanyak 100 µL dan diamkan selama 3 menit kemudian sentrifuge dengan kecepatan 14,000 rpm selama 30 detik. DNA pada spin column akan tertampung pada tabung mikrocentrifuge. DNA murni yang diperoleh disimpan pada suhu -4 °C untuk digunakan sebagai cetakan DNA dalam PCR.

### ***Amplifikasi DNA***

DNA murni dari hasil ekstraksi diamplifikasi dengan teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Primer yang digunakan adalah primer *mecA* forward [5'-GGGATCATAGCGTCATTATTC-3'] dan primer *mecA* reverse [5'AACGATTGTGACACGATAGCC-3'] dengan hasil produk PCR 162 bp. Komponen PCR dibuat sebanyak 12.5 µL dengan komposisi sebagai berikut: 7 µL PCR enzim, 2 µL Nuclease Free Water, primer F dan R masing-masing 0.5 µL, dan 2,5 µL sampel DNA. Siklus PCR terdiri atas 39 siklus yang diawali pra denaturasi pada suhu 94°C selama 45 detik, dilanjutkan denaturasi suhu 94°C selama 20 detik kemudian dilanjutkan dengan aneling suhu 57°C selama 15 detik, ekstensi pada suhu 72°C selama 15 detik, dan final ekstensi pada suhu 72 °C selama 2 menit.

### ***Elektroforesis Gel Agarose***

Gel agarose ditimbang 1 gram agarose, lalu dicampur 50 ml TBE (*Tris Borate EDTA*). Campuran agarose dan TBE Buffer 0.5x. Setelah itu dipanaskan dalam microwave selama 2 menit kemudian ditunggu agak dingin, ditambahkan ethidium bromide 2.5 ul kemudian larutan agarose dituang kedalam pencetak gel yang telah dipasangkan sisiran tunggu hingga mengeras. Gel yang telah beku dimasukkan ke dalam elektroforesis dan direndam dalam larutan TBE 0.5x.

Kemudian dipipet 5 ul DNA sampel yang telah di PCR kemudian dimasukkan ke dalam *well* setiap sampel dan marker sebagai penanda. Bila semua sudah mengisi well pada gel agarosa, lalu angkat elektroforesis dijalankan yang telah berisi TBE dengan mengalirkan aliran listrik dari kutub negative ke kutub positif pada kecepatan 100 volt selama 60 menit kemudian diamati pada Gel Documentation (GelDoc).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Karakteristik Subjek Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Molekuler DIV TLM Universitas Megarezky dan Laboratorium *Hasanuddin University Medical Reasearch Center* (HUM-RC), dengan jumlah sampel yang digunakan sebanyak 29 sampel darah pasien Rawat Inap RS Bhayangkara dan Rumah Sakit Umum Daerah Makassar. Penelitian ini dilakukan dengan mendeteksi adanya gen *mecA* sebagai gen penanda MRSA. Karakteristik sampel yang digunakan terdapat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian

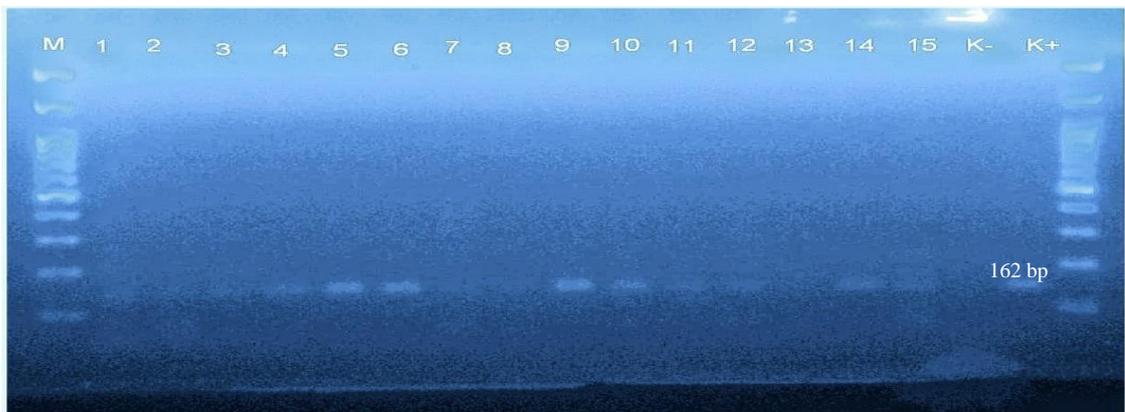
<b>Variabel</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1. Jenis Kelamin		
Perempuan	17	59%
Laki-Laki	12	41%
<b>Total</b>	29	100%
2. Usia		
20-30	6	21%
31-40	7	24%
41-70	16	55%
<b>Total</b>	29	100%
3. Lama Perawatan		
1- 4 hari	29	100%
<b>Total</b>	29	100%

Berdasarkan karakteristik subjek penelitian pada 29 sampel pasien rawat inap menggambarkan sebaran rerata jenis kelamin, usia dan lama perawatan di rumah sakit. Sebaran rerata jenis kelamin untuk perempuan sebanyak 17 (59%) orang dan laki-laki sebanyak 12 (41%) orang. Sebaran rerata usia 20-30 tahun sebanyak 6 (21%) orang, 31-40 tahun sebanyak 7 (24%) orang, dan 41-70 tahun sebanyak 16 (55%) orang. Sebaran rerata lama perawatan yaitu 1-4 hari sebanyak 29 (100%) orang. Dari data karakteristik pasien yang diperoleh yaitu 29 sampel yang didapatkan dari pasien rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dilanjutkan menggunakan metode PCR.

Berdasarkan data karakteristik data dari sebaran rerata jenis kelamin menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan lebih banyak dibanding laki-laki. Hal ini kemungkinan adanya pengaruh hormonal pada perempuan seperti estrogen yang dapat mempengaruhi faktor virulensi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh Trisnadewi *et al.* (2013) dimana dari total sampel sebanyak 22 pasien jumlah pasien perempuan ditemukan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Sedangkan usia terbanyak pasien MRSA adalah usia produktif 18 tahun sampai umur 60 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pangestuti dkk (2019) yang mengaitkan sistem kekebalan tubuh yang mengalami penurunan pada pasien dengan umur yang tergolong sudah tidak muda dan terlebih sistem kekebalan tubuh yang dimediasi oleh sel. Selain itu, usia mempengaruhi dan sangat rentan terkena penyakit dikarenakan banyak melakukan aktivitas fisik seperti olahraga sehingga lebih berisiko terjadinya cedera dan bisa menyebabkan ulkus pedis akibat adanya luka jika gula darah tidak terkontrol.

### Deteksi bakteri MRSA dengan Metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Penelitian ini dilakukan untuk mendeteksi bakteri MRSA menggunakan gen *mecA* yang merupakan gen pengkode resistensi antibiotik methicillin. Sampel yang digunakan berupa darah pasien rawat inap yang telah menjalani masa perawatan lebih dari 72 jam sebanyak 29 sampel karena masa inkubasi infeksi nosokomial yaitu jika perawatan di Rumah Sakit lebih dari 72 jam. Sebanyak 29 sampel di sentrifuge terlebih dahulu untuk memisahkan partikel atau sel darah dari *whole blood* untuk memperoleh serum. Penggunaan sampel darah karena salah satu penyebab bakteremia adalah bakteri Gram positif yaitu bakteri *Staphylococcus aureus* dan kontrol positif didapatkan dari isolat MRSA. Kontrol positif digunakan untuk mengetahui keberhasilan amplifikasi DNA serta pembandingan hasil amplifikasi pada DNA sampel. Deteksi MRSA dilakukan menggunakan metode PCR yang diawali dengan ekstraksi DNA dengan metode spin column. Selanjutnya dilakukan amplifikasi DNA dengan metode PCR kemudian visualisasi dengan elektroforesis dengan GelDoc seperti pada Gambar 1 dan Gambar 2.



**Gambar 1.** Hasil visualisasi elektroforesis gen *mecA*. M= marker, 1-15 = kode sampel. K+ = kontrol positif, K- = kontrol negatif.



**Gambar 2.** Hasil visualisasi elektroforesis gen *mecA*. M= marker, 1-14 = kode sampel, K+ = kontrol positif, K- = kontrol negatif

Hasil visualisasi menggunakan GelDoc pada Gambar 1 dan 2 menunjukkan bahwa dari 29 sampel darah pasien rawat inap, terdapat 7 (24%) sampel terdeteksi gen *mecA*, sedangkan 22 (76%) tidak ditemukan. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya pita DNA pada ukuran 162 bp. Keberadaan gen *mecA* pada sampel yang positif menunjukkan bahwa pada sampel tersebut terdeteksi bakteri MRSA.

Hasil positif pada penelitian ini disebabkan karena beberapa faktor, salah satunya adalah karena penanganan yang kurang baik pada pasien dan pembersihan luka kurang sempurna bisa mengakibatkan pertumbuhan bakteri yang tidak diinginkan. Selain itu, pasien yang positif telah resisten terhadap antibiotik. Penggunaan antibiotik mempunyai batas waktu tertentu yang berbeda-beda tiap obatnya. Hal ini sangat penting diperhatikan untuk menghindari terjadinya resisten antibiotik dengan durasi yang tidak tepat. Penelitian ini saling berhubungan dengan penelitian sebelumnya Nuryah, dkk., (2019) karena perawatan lebih dari 3 hari dapat menunjukkan lamanya pengobatan akibat dari resistensi antibiotik. Pengobatan terapi infeksi dengan MRSA perlu diperhatikan pemberian antibiotik dengan tepat sesuai indikasi dan penyakit penyerta sehingga jenis antibiotik sesuai dan dapat diberikan efek terapi yang optimal.

Pasien yang terinfeksi MRSA memiliki masa rawat inap yang lebih lama dan memiliki prognosis yang buruk. Sebagian besar kasus infeksi *Staphylococcus aureus* dapat diobati secara efektif dengan antibiotik akan tetapi, MRSA merupakan strain *Staphylococcus aureus* yang kebal terhadap antibiotik dimana termasuk methicillin dan antibiotik lainnya yang umum digunakan seperti amoxicillin, penicillin, amoxicillin dan cephalosporin. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat diakui secara luas faktor kontribusi terhadap munculnya resistensi terhadap antibiotik sebagai akibatnya pengguna antibiotik yang tidak rasional akan menyebabkan resisten antibiotik. Resistensi antibiotik ini dimana akan menimbulkan infeksi mikroorganisme yang tidak dapat diobati dengan antibiotik biasa maka perlu digunakan antibiotik jenis baru dengan spectrum lebih luas. Infeksi mikroorganisme yang tidak dapat diobati akan berakibat pada peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Penggunaan antibiotik jenis baru juga meningkatkan biaya perawatan yang harus dibayar oleh pasien. Akibat lainnya juga adalah perubahan ekologi infeksi rumah sakit serta efek toksik yang tinggi, juga masalah psikologi pasien dan keluarga. Penggunaan antibiotik terutama untuk pasien dengan infeksi bakteri MRSA merupakan faktor penting yang harus diperhatikan terutama dalam hal dosis antibiotik. Maka dapat disimpulkan bahwa pasien rawat inap yang lebih lama dan memiliki prognosis yang buruk. Berdasarkan penelitian Mahmuda, dkk., (2013) pada ruangan perawatan di Rumah Sakit, Ruang Perawatan Bedah dan Ruang Intensive Unit (ICU) memiliki resiko yang cukup tinggi dalam penyebaran MRSA di bandingkan dengan ruang perawatan lainnya. Hal ini dipengaruhi oleh kondisi imun pasien yang menurun akibat penyakit yang dideritanya, tindakan medis yang dilakukan, penggunaan alat-alat invasif, malnutrisi, serta lamanya waktu perawatan di rumah sakit. Faktor lain yang juga mempengaruhi adalah karena memiliki faktor riwayat operasi, riwayat infeksi dan riwayat pengobatan pada pasien yang dapat menyebar kepada tenaga medis yang melakukan kontak dengan pasien, selain itu perbedaan kebersihan ruang perawatan menjadi salah-satu faktor penting terjadinya penyebaran MRSA.

Selain itu, terdapat 22 (76%) pasien rawat inap tidak ditemukan gen *mecA* yang menunjukkan bahwa pada ke-22 sampel tersebut tidak terdapat MRSA. Tidak terdeteksinya gen *mecA* sebagai gen penanda resistensi antibiotik methicillin pada bakteri *Staphylococcus aureus* karena kualitas udara dalam ruangan memenuhi syarat sehingga angka kuman udara dalam ruangan rendah, kondisi kelembaban ruang rawat inap yang memenuhi syarat karena kelembaban udara merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup suatu mikroorganisme, hal ini berhubungan erat dengan kondisi ventilasi dan faktor lainnya yaitu kondisi pencahayaan ruang rawat inap, berdasarkan survey yang telah dilakukan di rumah sakit, kualitas udara, kelembaban dan pencayaan ruang rawat inap telah memenuhi syarat sehingga ketiga hal ini dapat dikatakan sebagai alasan tidak ditemukan adanya pasien yang positif terdeteksi MRSA. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Praptiwi, dkk., (2020) bahwa kondisi lingkungan rumah sakit berdasarkan angka kuman udara ruang rawat inap berhubungan dengan suhu, pencahayaan, dan pengetahuan petugas.

Penerapan jadwal kunjungan pasien, kepadatan ruangan atau jumlah orang yang ada dalam ruangan juga merupakan salah satu upaya yang dilakukan rumah sakit untuk pengendalian angka kuman udara dalam ruangan rawat inap sehingga berkurangnya jumlah bakteri di udara. Adapun faktor lain yang menjadi landasan tidak ditemukan adanya pasien positif MRSA juga disebabkan karena tingkat pelayanan kesehatan yang baik, kelengkapan fasilitas, kebersihan ruangan dan beberapa faktor yang menyebabkan tingkat penyebaran infeksi nosokomial menurun seperti, tingkat pengetahuan perawat tentang pencegahan infeksi yang baik seperti penggunaan APD yang lengkap, mencuci tangan

sebelum melakukan tindakan pada pasien dan penanganan pasien yang steril. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ardina, dkk., (2021) bahwa terdapat hubungan faktor pengetahuan dan faktor kelengkapan fasilitas dengan upaya pencegahan infeksi nosokomial oleh perawat di Rumah Sakit.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa dari 29 sampel darah pasien rawat inap yang digunakan terdapat 7 (24%) pasien yang terdeteksi gen *mecA* dan 22 (76%) pasien lainnya tidak ditemukan. Hal ini menunjukkan bahwa pada ke 7 pasien rawat inap tersebut ditemukan bakteri MRSA.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Ardina, R., Yusnita, Y., dan Ariansyah, J., 2021. *Faktor – faktor yang Mempengaruhi Perilaku Perawat Dalam Pencegahan Infeksi Nosocomial Oleh Perawat Di RSUD Kota Agung. Nursing News : Jurnal Ilmiah Keperawatan.* 5(2): 86–101. <https://doi.org/10.33366/nm.v5i2.2311>.
- Baharutan, A., Rares, F. E. S., dan Soeliongan, S., 2015. *Pola Bakteri Penyebab Infeksi Nosokomial Pada Ruang Perawatan Intensif Anak di Blu RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.* Jurnal E-Biomedik. 3(1). <https://doi.org/10.35790/ebm.3.1.2015.7417>.
- Hilda dan Berliana. 2015. *Pola Resistensi Bakteri Staphylococcus aureus.* Jurnal Mahakam Husada. IV(1): 11–17.
- Ihamjaya, M. A., Sjahril, R., dan Hamid, F., 2019. *Nasal Karier Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus pada Pasien IGD Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar.* Celebes Health Journal. 1(2): 2685–1970. <http://journal.lldikti9.id/CPHJ/indexDOI:https://doi.org/>.
- Kemalapatni, D. W., Jannah, S. N., dan Budiharjo, A., 2017. *Deteksi MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) Pada Pasien Rumah Sakit dengan Metode MALDI-TOF MS dan Multiplex PCR.* Jurnal Biologi. 6(4): 51–61.
- Kemkes RI. 2015. *Penggunaan Antibiotik Bijak dan Rasional Kurangi Beban Penyakit Infeksi.* <https://www.kemkes.go.id/article/print/15081100001/>.
- Mahmuda, R., Soleha, T. U., dan Ekowati. 2013. *Identifikasi Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Pada Tenaga Medis dan Paramedis di Ruang Intensivecare Unit (ICU) dan Ruang Perawatan Bedah Rumah sakit Umum Daerah Abdul Moeloek.* Universitas Lampung, Lampung.
- Nuryah, A., Yuniarti, N., dan Puspitasari, I., 2019. *Prevalensi dan Evaluasi Kesesuaian Penggunaan Antibiotik pada Pasien dengan Infeksi Methicillin Resistant Staphylococcus aureus di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten.* Majalah Farmaseutik. 15(2): 123. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v15i2.47911>.
- Pangestuti, T.I., Wahyono, D., dan Nuryastuti, T., 2019. *Hubungan Antara Kesesuaian Pemberian Antibiotik Berdasarkan Guideline Terhadap Clinical Outcome pada Pasien Dewasa dengan Infeksi MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus) di Rawat Inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.* Majalah Farmaseutik. 16(1): 50-57. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.48051>.
- Praptiwi, J., Rahardjo, S, S., dan Sunarto. 2020. *Kondisi Lingkungan Rumah Sakit Berdasarkan Angka Kuman Udara Ruang Rawat Inap.* Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Prasetyo, M., Barliana, I. M., 2016. *Article Review: Gen MecA sebagai Faktor Munculnya Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA).* Farmaka. 14(3): 53–61.
- Trisnadewi, I. G. A., 2013. *Analysis of Antibiotic Usage In Patient With Bacterimia in The ICU Unit of Dr. Soetomo Hospital Surabaya.* Folia Medica Indonesian. 50(4): 254-26.