

PREVALENSI ISOLAT MRSA PENGHASIL PANTON-VALENTINE LEUKOCIDIN PADA PASIEN ICU RUMAH SAKIT TERSIER

Linosefa¹, Delly Chipta Lestari², Ardiana Kusumaningrum², Anis Karuniawati², Andi Yasmon²

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi MRSA penghasil Panton-Valentine leukocidin (PVL) dan pola kepekaannya. Sampel penelitian adalah isolat MRSA dari 315 pasien Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSUPNKM) selama tahun 2011 dan 2014, dengan melakukan identifikasi, uji kepekaan dan uji molekuler terhadap isolat tersebut. Penelitian ini menunjukkan sebanyak 59% dari koloni MRSA yang ditemukan masih sensitif terhadap antibiotik golongan selain β -laktam, sehingga masih dapat diduga sebagai *community-associated MRSA* (CA-MRSA). CA-MRSA sepertinya mulai ditransmisikan di fasilitas kesehatan. Uji molekuler terhadap isolat MRSA memberikan hasil 8,3% isolat MRSA menghasilkan PVL. Berdasarkan tipe pola kepekaannya isolat MRSA penghasil PVL tersebut masih dapat digolongkan sebagai CA-MRSA. MRSA penghasil PVL ditemukan di RSUPNKM sebagai kolonisasi. Surveilans perlu dilakukan untuk memahami interaksi antara MRSA di komunitas dan rumah sakit, terutama untuk mengurangi transmisi di fasilitas kesehatan.

Kata Kunci: PVL, MRSA, CA-MRSA

Abstract

The aim of this study is to determine the prevalence of MRSA producing Panton-Valentine leukocidin/ PVL and their resistance patterns. Sample was MRSA isolate from Cipto Mangunkusumo Hospital during 2011 and 2014. The MRSA identification, antibiotic susceptibility testing and the molecular typing studies were performed. We have found 59% of colonization with MRSA isolates are susceptible to non- β -laktam agents, which may represent community-associated MRSA (CA-MRSA) strains. It seems that CA-MRSA strains have started to be transmitted in healthcare facilities. Molecular typing demonstrated that 8,3% of MRSA isolates had PVL positive. Based on its typical antimicrobial resistance pattern, MRSA PVL positive belongs to group CA-MRSA. MRSA strains that produced PVL were found to be colonizing in Cipto Mangunkusumo. Continued surveillance is, however, necessary to understand the interaction between MRSA in community and hospitals, especially to reduce the transmission in healthcare facilities.

Key words: PVL, MRSA, CA-MRSA

Afiliasi Penulis: 1. Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas 2. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, **Korespondensi:** Linosefa, email: linosefa@yahoo.co.id, Telp/Hp: +6281374449708

PENDAHULUAN

Staphylococcus aureus merupakan penyebab utama infeksi kulit, jaringan lunak dan tulang, serta merupakan salah satu penyebab bakteremia yang paling umum di rumah sakit. Sekitar 25% orang sehat membawa satu atau lebih strain secara asimtomatik dan umumnya infeksi yang terjadi secara endogen disebabkan oleh strain yang berkolonisasi di tubuh pasien.¹ Nasal karrier *S. aureus* merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya infeksi termasuk bakteremia.²

Sekitar 80% dari semua strain *S. aureus* adalah resisten penisilin.³ CA-MRSA termasuk kolonisasi MRSA atau infeksi yang terjadi di komunitas atau saat masuk rumah sakit, tanpa memperhatikan apakah pasien memiliki riwayat kontak dengan pelayanan kesehatan.⁴ Berdasarkan laporan Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI dari tahun 2009 sampai tahun 2012 terlihat peningkatan jumlah MRSA sebagai penyebab infeksi di RS.⁵⁻⁸ Pada tahun 2012 ditemukan MRSA sebagai penyebab infeksi di ruang ICU RSCM sebanyak 38%.⁸

Definisi epidemiologi dulunya dapat digunakan untuk membedakan strain CA-MRSA dengan strain *hospital acquired S. aureus* (HA-MRSA). Strain CA-MRSA telah mulai ditransmisikan di fasilitas kesehatan, sehingga tidak sesuai dengan definisi epidemiologi. Secara genetik strain CA-MRSA berbeda dengan strain HA-MRSA.⁴ CA-MRSA dan HA-MRSA memiliki perbedaan signifikan dalam hal gejala klinis, pola resistensi antibiotik, dan pengobatan yang diperlukan. Karakteristik yang dimiliki CA-MRSA diantaranya adalah menghasilkan *Panton-Valentine leukocidin* (PVL) dan kepekaan terhadap antibiotik non- β lactam. Adanya PVL meningkatkan virulensi *S. aureus*. Pendapat lain mengatakan ekspresi PVL oleh

strain staphylococcal menimbulkan aktivitas sitotoksitas yang kuat dan cepat terhadap neutrofil.¹⁰ Strain CA-MRSA yang memproduksi PVL berhubungan dengan peningkatan risiko transmisi, komplikasi dan masa rawatan.¹ Penelitian lain menyatakan bahwa strain yang berasal dari komunitas lebih virulen daripada yang berasal dari rumah sakit dan menyebabkan komplikasi evolusi yang cepat dan serius. Penelitian ini didesain untuk mengetahui prevalensi isolat MRSA penghasil PVL di Jakarta, khususnya di RSCM. Penelitian serupa belum pernah dikerjakan di Jakarta, sehingga hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam hal pengendalian infeksi dan terapi MRSA yang efektif di rumah sakit.

METODE

a. Desain Penelitian

Penelitian ini terdiri dari 2 tahap. Tahap 1 didesain secara retrospektif untuk mengidentifikasi PVL dari isolat tersimpan pasien perawatan intensif RSUPNKM tahun 2011. Untuk isolat tahun 2011, merupakan penelitian lanjutan dari penelitian sebelumnya oleh dr. Yulia Rosa, SpMK pada tahun 2011 yang berjudul *Surveilans Multi Drug Resistant Organism* di ICU FKUI/RSCM. Penelitian tahap 2 didesain secara prospektif untuk mengidentifikasi karakteristik PVL dari isolat pasien intensif RSUPNKM tahun 2014. Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik (LMK) Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dari Februari 2014 - Oktober 2014.

b. Populasi

Semua spesimen skrining dari pasien ICU dan HCU RSUPNKM tahun 2011 dan 2014 yang dikirim untuk pemeriksaan kultur di LMK FKUI. Sampel penelitian adalah

semua isolat hasil skrining pasien ICU dan HCU RSUPNCM tahun 2011 dan 2014 yang mengindikasikan adanya bakteri MRSA, yaitu isolat *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap cefoxitin secara difusi cakram yang sesuai dengan rekomendasi CLSI.

c. Cara Kerja

1. Sampel

Isolat MRSA hasil skrining tahun 2011 tersimpan dalam agar stok dengan parafin cair. Kemudian ditumbuhkan pada manitol salt agar (MSA). Skrining MRSA 2014 dilakukan dengan pengambilan swab dari pasien ICU di inokulasikan ke manitol salt agar (MSA). Medium yang telah diinokulasi kemudian diinkubasi pada 35°C selama 18-24 jam. Koloni yang tumbuh menyerupai morfologi koloni *Staphylococcus sp* dilanjutkan dengan uji koagulasi (Staphaurex, remel) dan konfirmasi MRSA menggunakan identifikasi oleh sistem Vitek 2 (Biomérieux®) dan uji PBP 2 latex agglutination.

2. Uji Kepekaan

Dilakukan uji kepekaan terhadap isolat yang telah diuji konfirmasi *S. aureus* menggunakan sistem vitek 2 (Biomérieux®).

3. Deteksi PVL menggunakan duplek PCR

Strain kontrol positif MRSA yang digunakan dalam penelitian ini:

- PVL: 1269
- Nuc: 1269, P-146, P-63

Desain Primer

Desain primer berdasarkan penelitian yang dilakukan McClure JA *et al.* pada tahun 2006 dan Zhang *et al.* pada tahun 2004 (tabel 1).^{9,10} Nuc gen digunakan

sebagai kontrol internal yang bersifat spesies spesifik terhadap *S. aureus*.

Isolasi DNA

Isolasi DNA yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan teknik pemanasan. Sus-pensi bakteri disiapkan dari 7-10 koloni bakteri *Staphylococcus spp.* berusia 18-24 jam dalam 500 ul *destilated water* (DW) pada tabung ependorf. Tabung disentri-fugasi pada 12.000 rpm selama 2 menit, kemudian dibuang supernatannya. Sisa pellet ditambah dengan 250 ul DW kemudian dicampur kembali dan disentrifugasi pada 12.000 rpm selama 2 menit, lalu di-buang supernatannya. Kemudian sisa pellet ditambahkan 100 ul DW lalu di vorteks dan dimasukkan ke dalam penangas air yang telah diatur suhunya pada 100°C, selama 10 menit. Setelah itu tabung dikeluarkan dari penangas air, kemudian disentrifugasi 12.000 rpm, selama 10 menit. Supernatan diambil 100 ul dan dimasukkan ke dalam tabung eppendorf yang baru sebagai hasil isolasi DNA. Jika tidak langsung digunakan, hasil isolasi DNA dapat disimpan di freezer -30°C.

Dupleks PCR

Komposisi reaksi PCR duplek tercantum dalam tabel 2. Amplikon hasil PCR dipisah-kan pada gel agarose 2% dalam bufer *Tris acetate* EDTA (TAE) 1x menggunakan 100 bp ladder. Gel didokumentasikan menggunakan transiluminator ultraviolet (Biorad). Data yang diperoleh akan ditabulasi menggunakan program *microsoft office excel 2010* yang disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Persetujuan Etik

Etik penelitian pada manusia dilakukan sesuai dengan pedoman yang digariskan oleh FKUI. Penelitian retrospektif telah lulus kaji etik dari Panitia Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan surat

nomor 530/PT02.FK/ETIK/2010. Penelitian prospektif telah lulus kaji etik dari Panitia Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan surat nomor 150/H2.F1/ETIK/2014 dan addendum surat nomor 626/UN2.F1/ETIK/VIII/2014.

Tabel 1. Desain Primer untuk PCR Duplex

PCR-1	Nama primer	Ukuran (bp)	Sekuens (5'-3')
PVL	luk-PV-1 luk-PV-2	433	ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAGC
<i>nuc</i>	<i>Nuc</i> 1 <i>Nuc</i> 2	279	GCGATTGATGGTGATACGGTT AGCCAAGCCTTGACGAAGCTAAAGC

Tabel 2. Komposisi Reaksi dan Kondisi Siklus PCR

	Dupleks PVL – <i>nuc</i>
10x PCR BuferHotStar	2,5 µl
25 mM MgCl ₂	1 µl
10 µmol (dNTP) <i>mixture</i>	0,7 µl
5x Q Solution	5 µl
Primer mix luk-PV-1+luk-PV-2 (10 µmol)	0,6 µl
Primer mix <i>nuc</i> 1 + <i>nuc</i> 2 (10 µmol)	0,2 µl
Hotstar <i>TaqDNA polymerase</i>	0,12 µl
DNAse <i>free water</i>	12,88 µl
DNA sampel	@2 µl
Suhu dan siklus	1x : 95°C selama 15 menit 10x: 94°C 30 detik 57°C 45 detik 72°C 1 menit 25x: 94°C 30 detik 50°C 45 detik 72°C 1 menit 1x: 72°C selama 5 menit

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 115 stok MRSA yang didapatkan dari skrining MRSA pada pasien ICU RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2011. Subkultur dan identifikasi ulang dilakukan pada isolat tersebut dan didapatkan 21 isolat adalah MRSA (19,1%). Uji konfirmasi sifat resisten metisilin (deteksi gen *mecA*) dilakukan menggunakan uji aglutinasi latek PBP2 yang memiliki sensitifitas dan spesifitas sama dengan deteksi PCR sebagai gold standard (100% dan 100%) dan didapatkan 1

isolat MRSA tambahan.¹¹ Dari total 22 isolat, yang bisa diikutsertakan dalam penelitian hanya 19 isolat oleh karena tidak ditemukannya data rekam medik pasien yang merupakan asal isolat tersebut.

Skrining MRSA tahun 2014 terhadap 200 pasien perawatan intensif di RSUPN Cipto Mangunkusumo memberikan hasil positif MRSA sebanyak 5 pasien (2,5%). Dari penelitian ini didapatkan angka kolonisasi MRSA pada pasien perawatan intensif di RSUPN sebesar 7,6 %. Hasil yang serupa

juga didapatkan pada penelitian di Taiwan tahun 2009 dan penelitian Warren tahun 2006 yang menemukan angka kejadian kolonisasi MRSA pada pasien ICU sekitar 14,9% dan 8%.^{12,13} Rendahnya angka kolonisasi MRSA mungkin saja disebabkan oleh program pengendalian infeksi telah dilaksanakan lebih baik dibandingkan tahun-tahun sebelumnya.

Kepekaan MRSA terhadap Berbagai Golongan Antibiotik

Tabel 3 menunjukkan tingkat resistensi MRSA terhadap kotrimoksazol masih cukup rendah (8,3%). Hal sangat berbeda dengan penelitian di Nigeria yang menemukan angka resistensi terhadap kotrimoksazol sebesar 92,1%¹⁴ Pada penelitian ini juga ditemukan semua isolat MRSA masih sensitif terhadap vankomisin dan linezolid. Penelitian di Riau tahun 2012 juga menemukan 100% MRSA masih sensitif terhadap vankomisin.¹⁵ Hal ini menunjukkan bahwa vankomisin masih menjadi pilihan terapi untuk MRSA, begitu juga dengan linezolid. Mekanisme resistensi *S. aureus* terhadap vankomisin (VRSA) belum begitu jelas, sebagian disebabkan oleh

adanya gen *vanA*.¹⁶ Mekanisme resistensi linezolid disebabkan oleh gen *cfr*, mutasi *binding site* linezolid pada 23S rRNA, atau melalui protein ribosomal L3 L4 pada pusat translokasi peptida. Klinisi harus menyadari bahwa resistensi terhadap linezolid dan vankomisin dapat timbul mengikuti pemakaian antibiotik ini jangka panjang. Oleh karena itu diperlukan pemantauan berke-lanjutan pola kepekaan MRSA terhadap anti-biotik untuk untuk dijadikan dasar pemilihan terapi yang rasional.¹⁷

Secara mikrobiologi, untuk membedakan antara HA-MRSA dan CA-MRSA dapat menggunakan prediksi fenotipik berdasarkan pola resistensi antibiotiknya. Menurut CDC, HA-MRSA sering resisten terhadap banyak golongan antibiotik yang umum digunakan termasuk eritromisin, klindamisin, fluoroquinolon dan tetrasiklin, sementara CA-MRSA hanya resisten terhadap golongan β laktam dan eritromisin, bisa juga terhadap fluoroquinolon. Pada penelitian ini jika dilihat dari pola kepekaan antibiotik menurut CDC tersebut ditemukan CA-MRSA 59 % dan HA-MRSA 41 % (Tabel 4).

Tabel 3. Persentase Kepekaan MRSA terhadap Berbagai Golongan Antibiotik

Nama Antibiotik	Persentase Sensitif (%)	Persentase Resisten (%)
Benzyl penisilin	0	100
Gentamisin	66,7	33,3
Siprofloksasin	70,8	29,2
Levofloksasin	70,8	29,2
Moksifloksasin	70,8	29,2
Eritromisin	83,3	16,7
Klindamisin	70,8	29,2
Quinupristin	95,8	4,2
Linezolid	100	0
Vankomisin	100	0
Tetrasiklin	29,2	70,8
Tigesiklin	100	0
Nitrofurantoin	100	0
Rifampisin	75	25
Kotrimoksazol	91,7	8,3

Tabel 4. Penggolongan MRSA berdasarkan Pola Kepekaan Antibiotik

No Isolat	Siprofloksasin	Levofloksasin	Moxifloksasin	Eritromisin	Klindamisin	Tetrasiklin	Klasifikasi MRSA
1	R	R	R	S	S	R	HA-MRSA
2	R	R	R	S	S	R	HA-MRSA
3	S	S	S	S	R	R	HA-MRSA
5	S	S	S	S	S	S	CA-MRSA
13	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
17	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
21	S	S	S	R	R	S	HA-MRSA
23	S	S	S	S	S	S	CA-MRSA
24	S	S	S	S	S	S	CA-MRSA
27	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
33	S	S	S	S	S	S	CA-MRSA
35	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
37	S	S	S	S	S	S	CA-MRSA
38	S	S	S	S	S	S	CA-MRSA
43	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
44	R	R	R	R	R	R	HA-MRSA
45	R	R	R	R	R	R	HA-MRSA
49	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
50	S	S	S	S	S	R	CA-MRSA
53	R	R	R	R	R	R	HA-MRSA
54	R	R	R	S	S	R	HA-MRSA
55	R	R	R	S	S	R	HA-MRSA

Pembedaan HA/CA-MRSA hanya berdasarkan kriteria pola kepekaan (fenotipik) saja tidak bisa lagi dijadikan acuan. Berbagai penelitian menunjukkan adanya perkembangan perubahan pola kepekaan CA-MRSA, menggantikan HA-MRSA yang ditemukan di rumah sakit. Penelitian Popovich dkk menemukan dari semua MRSA penyebab *bloodstream infection* yang terjadi di rumah sakit, secara genotipik 24-49% disebabkan oleh strain CA-MRSA.¹⁸⁻²⁰ Adanya PVL dan pola kepekaan antibiotik yang sesuai dengan kriteria CA-MRSA bukanlah menjadi penanda pasti untuk deteksi CA-MRSA terutama jika strain CA-MRSA telah menyebar di RS dan komunitas. Namun jika ditemukan kolonisasi MRSA yang masih peka terhadap antibiotik

selain β laktam, masih dapat diduga sebagai CA-MRSA.²¹

Uji Genotip

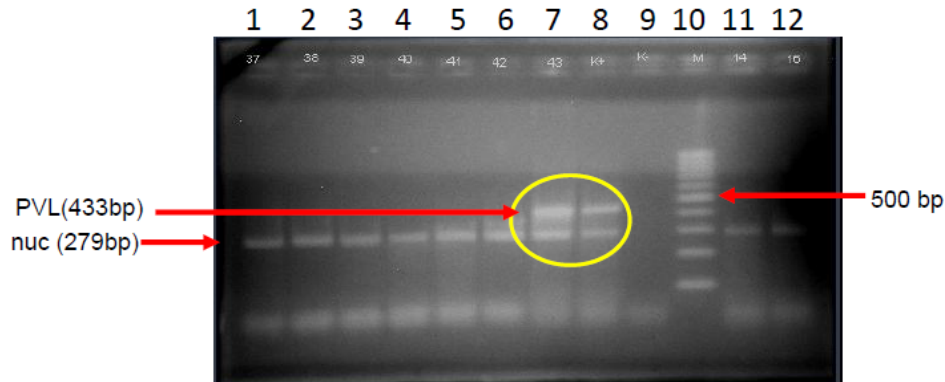
Di antara 24 isolat MRSA, terdapat 2 isolat (8,3%) yang hasil PCRnya menunjukkan pita sesuai dengan primer Luk-PV-1/2 yaitu isolat nomor 23 dan 43 (gambar 1 dan 2), sedangkan pita yang sesuai dengan primer *nuc* juga muncul di semua isolat (*Staphylococcus aureus spesies*). Angka ini lebih rendah dibandingkan hasil penelitian Hermos dkk tahun di ICU anak AS, dimana proporsi kolonisasi MRSA PVL positif sekitar 28,9%.²² Penelitian Hanses dkk tahun 2010 di Jerman menemukan 4 dari 7 kolonisasi MRSA memiliki gen PVL.²³ Begitu juga

dengan hasil penelitian lain terhadap anak-anak di Taiwan dan Kolumbia menemukan MRSA PVL positif dari kolonisasi sebanyak 17% dan 12,5%.^{24,25} Berbeda dengan hal tersebut Smith dkk tidak menemukan MRSA yang mem-bawa PVL dari 601 isolat kolonisasi MRSA.²¹ Jika dilihat dari pola kepekaan antibiotik kedua isolat MRSA PVL positif (tabel 5), maka masih dapat diduga

isolat tersebut sebagai CA-MRSA oleh karena kedua isolat masih peka/sensitif terhadap antibiotika lain selain β laktam. Seperti pada penelitian Haroe yang menemukan CA-MRSA dengan PVL positif memiliki pola kepekaan antibiotik yang masih peka terhadap fluoroquinolon, gentamisin dan tobramisin dengan sensitifitas 77,8% dan PPV 72,4%.²⁶



Gambar 1. Hasil PCR isolat 23. Lajur 1 merupakan kontrol negatif. Lajur 2 merupakan penanda (100 bp ladder). Lajur 3 merupakan kontrol positif. Lajur 4- 27 merupakan hasil PCR duplek isolat nomor 21-27.



Gambar 2. Hasil PCR isolat 43. Lajur 1-7 merupakan hasil PCR duplek isolat nomor 27-43. Lajur 8 merupakan kontrol positif. Lajur 9 merupakan kontrol negatif. Lajur 10 merupakan penanda (100 bp ladder). Lajur 11-12 merupakan hasil PCR duplek isolat no 14 dan 16.

Tabel 5 Pola Kepekaan Isolat MRSA dengan PVL Positif

No Isolat MRSA PVL (+)	Benzilpenisilin	Gentamisin	Siprofloksasin	Levofloksasin	Moxifloksasin	Eritromisin	Klindamisin	Quinupristin	Linezolid	Vankomisin	Tetrasiklin	Tigesiklin	Nitrofurantoin	Rifampicin	Kotrimoksazol
23	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
43	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S

Kombinasi PVL dan SCCmec tipe IV, dapat menjadi penanda genetik untuk CA-MRSA. Gen PVL mengkode eksotoksin yang dihubungkan dengan infeksi kulit dan jaringan lunak seperti *severe necrotizing pneumonia*. Pada penelitian ini ditemukan 8,3% PVL dari isolat MRSA. Umumnya publikasi prevalensi PVL pada CA-MRSA dihubungkan dengan infeksi klinis. Prevalensi PVL pada MRSA sebagai patogen pernah dilaporkan mencapai 30,5%.²⁷ Hal ini mungkin memperlihatkan perbedaan virulensi antara MRSA sebagai kolonisasi dengan MRSA sebagai penyebab infeksi.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain memiliki jumlah sampel yang sedikit dan penelitian ini dilakukan pada satu tempat sehingga generalisasi data menjadi terbatas.

SIMPULAN

Sebanyak 8,3% kolonisasi MRSA pada pasien perawatan intensif di RSUPN Cipto

Mangunkusumo tahun 2011 dan 2014 disebabkan oleh MRSA PVL positif. Isolat MRSA PVL positif yang ditemukan di RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2011 dan 2014 dapat diduga sebagai CA-MRSA yang masih sensitif terhadap banyak golongan antibiotik (flouoroquinolon, makrolid, aminoglikosida, klindamisin, linezolid, vankomisin, tigesiklin, rifampisin dan kotrimoksazol). Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan tempat penelitian yang lebih luas tidak hanya mencakup pasien unit perawatan intensif, tetapi juga ruangan lain yang diperkirakan memiliki pasien dengan faktor risiko. Sebaiknya dilakukan surveilan berkelanjutan, yang diperlukan untuk memahami interaksi MRSA di komunitas dan di Rumah Sakit, terutama untuk mengurangi transmisinya.

DUKUNGAN FINANSIAL

Risbin Iptekdok 2014.

DAFTAR RUJUKAN

- Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:976-94.
- Severin JtA, Lestari ES, Kuntaman K, et al. Unusually High Prevalence of Panton-Valentine Leukocidin Genes among Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* Strains Carried in the Indonesian Population. *Journal of Clinical Microbiology* 2008:1989-95.
- Deurenberg RH, Kalenic S, Friedrich AW, Tiel FHV, Stobberingh EE. Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology. In: Vilas AM, ed. *Molecular Epidemiology of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Formatex*; 2007:766-74.
- Otter JA, French GL. Review Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the case for a genotypic definition. *Journal of Hospital Infection* 2012;81:143-8.
- Staf Pengajar Departemen Mikrobiologi FKUI, PPDS Mikrobiologi Klinik FKUI. Hasil Uji Kepekaan Bakteri Terhadap Berbagai Antibiotik Tahun 2009. 2009:3.
- Staf Pengajar Departemen Mikrobiologi FKUI, PPDS Mikrobiologi Klinik FKUI. Hasil Uji Kepekaan Mikroorganisme Terhadap Berbagai Antimikroba 2010; 2010.
- Staf Pengajar Departemen Mikrobiologi FKUI, PPDS Mikrobiologi Klinik FKUI. Hasil Uji

- Kepekaan Bakteri Terhadap Berbagai Antibiotik Tahun 2012; 2012.
8. Seymour P, Golding J. Hospital Acquired and Community Acquired MRSA, Two Distinct Infection. *Emergency Medicine* 2009;36-41.
 9. McClure JA, Conly JM, Lau V, et al. Novel Multiplex PCR Assay for Detection of the Staphylococcal Virulence Marker Panton-Valentine Leukocidin Genes and Simultaneous Discrimination of Methicillin-Susceptible from -Resistant Staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44:1141-4.
 10. Zhang K, Sparling J, Chow BL, et al. New Quadriplex PCR Assay for Detection of Methicillin and Mupirocin Resistance and Simultaneous Discrimination of Staphylococcus aureus from Coagulase-Negative Staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42:4947-55.
 11. Sangeetha G, John J, Ranjith J. Comparison of Different Phenotypic Methods With PCR Detection of Mec A Gene for Detection of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2012;4:Suppl 4.
 12. Wang J-T, Liao C-H, Fang C-T, et al. incidence of and Risk Factors for Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Acquired Infection or Colonization in Intensive-Care-Unit Patients. *journal Clinical Microbiology* 2010;48:4439-44.
 13. Warren D, Guth R, Coopersmith C, Merz L, Zack J, VJ F. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1140-1.
 14. Fayomi OD, Oyediran EIO, Adeyemo AT, Oyekale OT. Prevalence And Antibiotic Resistance Pattern Of Methicillin-Resistance Staphylococcus Aureus Among in-Patients at A Tertiary Health Facility in Ido-Ekiti, Nigeria. *The Internet Journal of Laboratory Medicine* 2009;4.
 15. Annisa N, Anggraini D, Irawan D. Persentase dan Pola Resistensi Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus dari Isolasi Pasien yang Dirawat di Ruang Intensive Care Unit RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Indonesia: Universitas Riau; 2012.
 16. Thati V, T C, Shivannavar, Gaddad SM. Vancomycin resistance among methicillin resistant Staphylococcus aureus isolates from intensive care units of tertiary care hospitals in Hyderabad. *Indian J Med Res* 2011;134:704-8.
 17. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant Staphylococcus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012.
 18. Baddour MM. Public Health in the 21st Century : MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) Infections and Treatment. In. New York: Nova Science Publishers, Inc.. 2010.
 19. Nadig S, Raju SR, Arakere G. Epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus (EMRSA-15) variants detected in healthy and diseased individuals in India. *Journal of Medical Microbiology* 2010;59:815-21.
 20. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Strains Replacing Traditional Nosocomial MRSA Strains? *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:787-94.
 21. Smith CS, Parnell P, Hodgson G, et al. Are methicillin-resistant Staphylococcus aureus that produce Panton-Valentine leucocidin (PVL) found among residents of care homes? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008.
 22. Hermost CR, Sandora J, Williams LE, Mosammaparast N, McAdam AJ. Changing epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in paediatric intensive-care units. *Epidemiology Infection Journal* 2013;141:1983-92.
 23. Hanses F, Huetz T, Reischl U, Ehrenstein BP, Linde H-J, Salzberger B. Lack of evidence for persistent nasal colonization with community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a central European cohort. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17:466-8.

24. Lo W-T, Lin W-J, Tseng M-H, Wang S-R, Chu M-L, Wang C-C. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Children, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12:1267-70.
25. Rebollo-Pérez J, Ordoñez-Tapia C, Herazo-Herazo C, Reyes-Ramos N. Nasal carriage of Pantone Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy preschool children. *salud Publica* 2011;13:824-32,.
26. Gbaguidi-Haore H, Thouverez M, Couetdic Gr, Cholley P, Talon D, Bertrand X. Usefulness of antimicrobial resistance pattern for detecting PVL- or TSST-1-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a French university hospital. *Journal of Medical Microbiology* 2009;58:1337-42.
27. Dash N, Panigrahi D, Zarouni MA, Yassin F, Al-Shamsi M. Incidence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leucocidin gene at a referral hospital in United Arab Emirates. *APMIS* 2014;122:341-6.