

Deteksi *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* pada Perokok melalui Pemeriksaan Kultur Apus Tenggorokan

NI WAYAN DESI BINTARI^{1*}, PUTU AYU PARWATI¹

¹Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Program Diploma Tiga, STIKES Wira Medika Bali
Jl. Kecak Nomor 9A Gatot Subroto Timur Denpasar, Indonesia. 80239

*Email: desibintari@stikeswiramedika.ac.id

ABSTRACT

Smoking behavior has a positive correlation with the increased incidence of infection by *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* or known as MRSA. Smokers are reported to have a higher MRSA colonization rate than non-smokers. This is very harmful because MRSA infection can lead to severe infections such as bloodstream infections, lung infections or necrotizing fasciitis (tissue damage). This study aims to conduct early detection of MRSA associated with active smokers. Respondents in this study were active smokers who routinely conducted counseling at the Smoking Cessation Clinic (SCC) of Puskesmas (Public Health Center) 1 Denpasar Utara who met the inclusion and exclusion criteria. Bacteriological testing was carried out at the Laboratory of STIKES Wira Medika Bali by culturing the respondent's throat swab specimen. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* identification was carried out by conducting sensitivity testing using Kirby Bauer method using 1 µg oxacillin OX antibiotic disc. The results of the isolation and identification of *S. aureus* in the throat swab samples of 13 respondents showed that 4 isolates (30.8%) were identified as *S. aureus* while 9 (69.2.8%) samples showed negative results. The results of the sensitivity test were 2 isolates that had intermediate resistance, namely SA1 and SA2 with an average resistance strength diameter of 12 mm and 11.83 mm. Based on these results, it was concluded that MRSA bacteria were not found in the throat swab samples of active smokers/ counseling patients at Smoking Cessation Clinic (SCC) Puskesmas (Public Health Center) 1 Denpasar.

Keywords: antibiotic resistance; cigarette; MRSA; oxacillin

INTISARI

Perilaku merokok berkorelasi positif dengan meningkatnya angka kejadian infeksi oleh *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* atau dikenal dengan MRSA. Perokok dilaporkan memiliki tingkat kolonisasi MRSA lebih tinggi dibandingkan non-perokok. Hal tersebut akan sangat berbahaya karena infeksi MRSA dapat menyebabkan infeksi parah seperti infeksi aliran darah, infeksi paru-paru atau *necrotizing fasciitis* (kerusakan jaringan). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan deteksi awal keberadaan MRSA yang berasosiasi dengan perokok aktif. Responden pada penelitian ini adalah perokok aktif yang secara rutin melakukan konseling di Klinik Berhenti Merokok (KBM) Puskesmas 1 Denpasar Utara yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengujian bakteriologi dilakukan di Laboratorium STIKES Wira Medika Bali dengan melakukan kultur terhadap spesimen apus tenggorokan responden. Identifikasi MRSA dilakukan dengan melakukan pengujian sensitivitas dengan metode Kirby Bauer menggunakan cakram antibiotik oxacillin OX 1 µg. Hasil isolasi dan identifikasi *S. aureus* pada sampel apus tenggorokan 13 responden didapatkan hasil sebanyak 4 isolat (30,8%) teridentifikasi sebagai *S. aureus* sedangkan sebanyak 9 (69,2,8%) sampel menunjukkan hasil negatif. Hasil uji sensitivitas terdapat 2 isolat yang memiliki daya hambatan *intermediate* yaitu SA1 dan SA2 dengan diameter daya hambatan rata-rata sebesar 12 mm dan 11,83 mm. Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa tidak ditemukan bakteri MRSA pada sampel usap tenggorokan perokok aktif pasien konseling di KBM Puskesmas 1 Denpasar.

Kata kunci: MRSA; oxacillin; resistensi antibiotik; rokok

PENDAHULUAN

Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan tipe bakteri *Staphylococcus* yang resisten terhadap antibiotik khususnya antibiotik golongan Beta-lactam (Prasetyo *et al.*, 2016). Infeksi oleh MRSA telah menjadi salah satu masalah

kesehatan yang menjadi perhatian di seluruh dunia (Stryjewski & Corey, 2014). Hal ini terlihat dari tingginya infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA di beberapa belahan dunia. Infeksi MRSA berkontribusi terhadap infeksi nosokomial dunia seperti Amerika Serikat (50%) (Watkins *et al.*, 2012), Eropa (44%)

(Köck *et al.*, 2010) dan Asia (68,4%) (Dibah *et al.*, 2014). Tingginya tingkat prevalensi infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA ini juga turut berpengaruh pada peningkatan tingkat morbiditas dan mortalitas tiap tahunnya (Jones *et al.*, 2018).

Bakteri MRSA umumnya mengakibatkan infeksi kulit dan jaringan ringan seperti jerawat, bisul, abses atau infeksi luka. Area infeksi bisa tampak merah, bengkak dan terasa sakit atau mengeluarkan nanah. Terkadang gejala yang lebih parah seperti infeksi aliran darah, infeksi paru-paru atau *necrotising fasciitis* (kerusakan jaringan) dapat terjadi. Sebagian besar kasus infeksi MRSA terjadi pada orang yang dirawat di rumah sakit, tinggal di panti jompo atau dirawat di pusat perawatan kesehatan seperti pusat dialisis. Terkadang infeksi MRSA dapat terjadi dalam komunitas yang terdiri atas individu yang tidak pernah dirawat di rumah sakit atau mengalami prosedur medis dalam setahun. Ini dikenal dengan infeksi MRSA terkait masyarakat atau *community-associated MRSA (CA-MRSA) infection* (Prasetio *et al.*, 2016).

Penelitian oleh McEachern *et al.* (2015) dan Choi *et al.* (2019) menyatakan CA-MRSA dapat dipicu oleh perilaku atau kebiasaan hidup seseorang salah satunya adalah perilaku merokok. Mustafa *et al.* (2015) menambahkan perokok dengan infeksi sinusitis akut dan kronis memiliki angka kejadian infeksi MRSA yang lebih tinggi dibandingkan non-perokok. Data klinis tersebut didukung oleh penelitian Kulkarni *et al.* (2012) yang mampu menjelaskan bahwa paparan asap rokok meningkatkan kemampuan perlekatan bakteri *S. aureus* pada sel tubuh dan memproduksi formasi biofilm. Hal tersebut juga mengindikasikan bahwa paparan asap rokok dapat meningkatkan kemampuan MRSA dalam mengkolonisasi dan bertahan dalam tubuh inang.

Schora *et al.* (2014) menyatakan salah satu upaya pengendalian infeksi oleh MRSA adalah dengan melakukan deteksi dini keberadaannya pada manusia. Meskipun demikian belum banyak penelitian yang melakukan kajian terhadap faktor resiko kolonisasi MRSA pada hidung serta

tenggorokan khususnya yang disebabkan oleh aktivitas merokok. Dalam prakteknya, *screening* terhadap *S. aureus* menurut Fall *et al.* (2014) dapat dilakukan melalui pemeriksaan apus hidung dan tenggorokan yang merupakan situs penting dari kolonisasi spesies tersebut. Apus tenggorokan menjadi daerah penting untuk melakukan *screening* karena diketahui secara signifikan meningkatkan sensitivitas untuk mendeteksi *carrier* dari *S. aureus*.

Berdasarkan latar belakang tersebut pada penelitian ini akan dilakukan deteksi awal keberadaan MRSA yang berasosiasi dengan perokok aktif. Deteksi dilakukan pada perokok aktif yang secara rutin melakukan konseling di Klinik Berhenti Merokok (KBM) Puskesmas 1 Denpasar Utara. Hingga tahun 2017 berdasarkan data KBM Puskesmas 1 Denpasar telah tercatat terdapat 573 pasien yang aktif melakukan konseling. Adapun tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah untuk mengetahui ada tidaknya kolonisasi MRSA pada tenggorokan perokok aktif serta mengetahui adanya hubungan faktor resiko aktivitas merokok terhadap keberadaan MRSA di dalam tubuh.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian merupakan penelitian deskriptif. Penelitian dilakukan di Laboratorium Bakteriologi STIKES Wira Medika Bali. Populasi penelitian adalah perokok aktif yang melakukan konseling di Klinik Berhenti Merokok (KBM) Puskesmas 1 Denpasar Utara pada tahun 2019. Metode pengambilan sampel dengan teknik *accidental sampling* yang memenuhi kriteria inklusi di antaranya responden merupakan perokok aktif hingga pengambilan sampel dilakukan, merokok aktif minimal 1 tahun, tidak sedang menjalani pengobatan terkait Infeksi Saluran Pernafasan Atas (ISPA) dan bersedia melakukan apus tenggorokan dengan menandatangani *informed consent*.

Pengambilan sampel untuk analisa dilakukan dengan melakukan apus tenggorokan pada urofaring dengan prosedur standar. Responden diminta untuk membuka mulut dan menjulurkan lidahnya. Dilakukan pengusapan dengan *swab* steril pada bagian tenggorokan

dan daerah tonsil. Hasil *swab* dimasukkan ke dalam media *Amies Transport Medium Deltalab™* yang telah dilengkapi identitas lengkap dan ditranspor segera ke Laboratorium Bakteriologi dengan menggunakan *coolbox* untuk dilakukan pemeriksaan. Spesimen dilakukan kultivasi pada media *Mannitol Salt Agar (MSA) Merck™* dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Koloni bakteri yang tumbuh dilakukan reisolasi untuk mendapatkan *stock culture*. Isolat selanjutnya dilakukan pengujian biokimiawi untuk identifikasi *S. aureus* yang meliputi pengecatan Gram, uji hemolisa pada media *Blood Agar Plate (BAP) Merck™*, uji katalase, uji koagulase dan uji fermentasi gula (glukosa dan manitol). Isolat dengan hasil identifikasi positif *S. aureus* dilakukan pengujian sensitivitas antibiotik oxacillin 1 µg (antibiotik beta-laktam) untuk deteksi MRSA. Pengujian dilakukan dengan metode kertas cakram (Kirby-Bauer). Kultur *S. aureus* dikultivasi pada media *Trypticase Soy Broth (TSB)* selama 24 jam pada suhu 37°C. Kultur dibuat kekeruhan dengan populasi 1x10⁸ CFU/ml atau standar kekeruhan McFarland 0,5. Bakteri diinokulasi pada permukaan media Muller Hinton Agar dengan menggunakan *swab* steril dan dibuat usapan yang tersebar merata kemudian ditunggu 3-5 menit hingga usapan benar-benar kering sebelum ditempel cakram antibiotik oxacillin. Cakram antibiotik diletakkan di permukaan media kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Zona hambat yang terbentuk selanjutnya dilakukan pengukuran dan diklasifikasikan berdasarkan

interpretasi sensitif (S), intermediat (I) dan resisten (R).

Data yang diperoleh pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data. Data disajikan dalam bentuk tabel dan diuraikan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Merokok hingga saat ini masih merupakan ancaman kesehatan global dengan tingkat resiko yang tinggi. Meskipun intervensi terhadap aktivitas merokok telah banyak dilakukan, namun tingkat aktivitas merokok tetap tinggi. Padahal merokok menyebabkan beban kesehatan yang luar biasa tidak hanya pada perokok tetapi pada mereka yang terpapar asap rokok. Asap rokok mengandung sejumlah besar senyawa bioaktif termasuk oksidan, genotoksik dan imunomodulator (Yao & Rahman, 2011; Periasamy *et al.*, 2012).

Data responden pada penelitian ini didapatkan dari KBM Puskesmas 1 Denpasar Utara yang melakukan konseling dari bulan Januari-April 2019 yaitu sebanyak 39 pasien. Jumlah responden yang sesuai dengan kriteria pengambilan sampel berjumlah 13 responden yang selanjutnya dilakukan pemeriksaan *S. aureus* dan deteksi MRSA. Karakteristik responden pada penelitian ini disajikan pada Tabel 1. Berdasarkan data pada Tabel 1. diketahui seluruh responden merupakan laki-laki (100%) dengan lama merokok lebih dari 1 tahun (100%). Berdasarkan tipe perokok responden dapat diklasifikasikan ke dalam kategori perokok sedang sebanyak 46% responden dan perokok berat sebanyak 54%.

Tabel 1. Karakteristik responden

No.	Karakteristik	Frekuensi	Persentase
1.	Responden berdasarkan jenis kelamin		
	Laki-laki	13	100%
	Perempuan	0	0%
2.	Responden berdasarkan lama merokok		
	Lama merokok > 1 tahun	13	100%
	Lama merokok < 1 tahun	0	0%
3.	Responden berdasarkan usia		
	Usia <25 tahun	4	31%
	Usia 25-50 tahun	7	54%
	Usia > 50 tahun	3	15%
4.	Responden berdasarkan tipe perokok		
	Perokok sedang (11-20 batang/ hari)	6	46%
	Perokok berat (> 20 batang/hari)	7	54%

Sumber: Data primer

Hasil isolasi dan identifikasi *S. aureus* pada sampel apus tenggorokan 13 responden didapatkan hasil sebanyak 4 (30,8%) sampel positif tumbuh pada media MSA. Hasil positif terlihat dari karakteristik pertumbuhannya pada media MSA yang berwarna kuning keemasan dan terjadinya perubahan warna media menjadi kuning. Sedangkan sebanyak 9 (69,2,8%) sampel menunjukkan hasil negatif dengan tidak adanya pertumbuhan bakteri pada media MSA.

Koloni yang tumbuh pada media MSA (*Mannitol Salt Agar*) kemudian diinokulasikan pada media *Muller Hinton* Miring (*slant*) sebagai *stock culture*. Kultur dilakukan uji lanjutan untuk mempertegas hasil bahwa koloni yang tumbuh pada media MSA (*Mannitol Salt Agar*) tersebut merupakan *S. aureus*. Hasil uji biokimia menunjukkan bahwa dari 9 isolat yang berhasil diisolasi teridentifikasi sebagai *S. aureus* (Tabel 2.).

Tabel 2. Hasil identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus*

No	No. Sampel	MSA	Bentuk	Gram	Katalase	Koagulase	Hemolisa	Glukosa	D-Manitol Broth	Identifikasi
1.	SA1	+	Coccus	+	+	+	β	+	+	<i>S. aureus</i>
2.	SA2	+	Coccus	+	+	+	β	+	+	<i>S. aureus</i>
3.	SA3	+	Coccus	+	+	+	β	+	+	<i>S. aureus</i>
4.	SA4	+	Coccus	+	+	+	β	+	+	<i>S. aureus</i>

Keterangan

+ : positif
- : negatif
β : beta-hemolisa

Berdasarkan Tabel 2, dapat diketahui bahwa pada sampel apus tenggorokan yang diisolasi pada media MSA (*Mannitol Salt Agar*) diperoleh hasil mikroskopis bakteri berbentuk coccus berwarna ungu yang merupakan bakteri Gram positif. Pada hasil uji katalase dan koagulase menunjukkan hasil positif. Hemolisa yang dihasilkan pada media BAP (*Blood Agar Plate*) menunjukkan perubahan warna media yang ditumbuhi koloni bakteri menjadi transparan, berwarna kuning yang menandakan bahwa bakteri mampu menghemolisa darah dengan sempurna (β-hemolisa). Beta-hemolisin atau beta-hemolisa menurut Rahmi *et al.* (2015) merupakan toksin utama yang dihasilkan oleh genus *Staphylococcus* yang dapat menyebabkan lisis pada sel darah merah. Pada uji katalase didapatkan hasil katalase positif yang ditunjukkan dengan terbentuknya gelembung gas pada pengujian dengan menggunakan H₂O₂. Uji ini menurut Rakotovo-Ravahatra *et al.* (2019) merupakan uji yang digunakan untuk membedakan genus *Staphylococcus* dan *Streptococcus*. Pada uji koagulase didapatkan hasil koagulase positif pada keempat isolat. Hasil tersebut sesuai dengan Javid *et al.* (2018) yang menyatakan

bahwa sebagian besar *S. aureus* bersifat koagulase positif karena mampu menghasilkan enzim koagulase yang dapat menggumpalkan plasma. Sementara itu keempat isolat juga menunjukkan hasil positif pada uji fermentasi manitol dan glukosa. Hasil pengujian pada media glukosa didapatkan hasil positif ditandai dengan perubahan warna media dari hijau menjadi kuning. Dari hasil uji yang telah dilakukan pada kedua sampel maka dapat diidentifikasi bahwa hasil kultur sampel apus tenggorokan SA1, SA2, SA3 dan SA4 didapatkan bakteri *S. aureus*.

Berdasarkan hasil uji sensitivitas terhadap antibiotik oxacillin OX 1 µg diketahui terdapat 2 isolat yang memiliki daya hambatan intermediat yaitu SA1 dan SA2 dengan diameter daya hambatan rata-rata sebesar 12 mm dan 11,83 mm. Sedangkan 2 isolat lainnya yaitu SA3 dan SA4 masih bersifat sensitif terhadap antibiotik oxacillin dengan daya hambatan rata-rata ≥ 13 mm. Pengukuran terhadap kemampuan daya hambat antibiotik oxacillin OX 1 µg dilakukan dengan mengukur adanya zona bening/zona hambatan yang dihasilkan oleh antibiotik. Berdasarkan standar bakteri dinyatakan resisten oxacillin OX 1 µg

jika memiliki daya hambatan sebesar ≥ 13 mm, intermediat 11-12 mm dan resisten ≤ 10 mm (Tabel 3). Berdasarkan pengukuran yang dilakukan tidak terdapat isolat bakteri *S. aureus*

dengan diameter hambatan ≤ 10 mm sehingga dapat disimpulkan bahwa keseluruhan isolat belum ada yang resisten terhadap oxacillin OX 1 μ g.

Tabel 3. Hasil uji sensitivitas antibiotik oxacillin OX 1 μ g

No.	Kode Sampel	Diamater Hambatan (mm)	Interpretasi
1.	SA1	12 \pm 0	Intermediat
2.	SA2	11,83 \pm 0,84	Intermediat
3.	SA3	13,08 \pm 0,12	Sensitif
4.	SA4	22,08 \pm 0,31	Sensitif

Sumber: Data primer

Pada penelitian ini dapat diisolasi 2 isolat yang sudah memiliki aktivitas daya hambat intermediat terhadap oxacillin. Meskipun tidak bersifat resisten namun hasil tersebut dapat mendukung penelitian epidemiologi terkait faktor resiko paparan asap rokok terhadap kejadian resistensi bakteri *S. aureus* pada saluran pernafasan bagian atas dengan ditemukannya 2 isolat yang bersifat intermediet. Alexander *et al.* (2016) menyatakan paparan asap rokok dapat meningkatkan kolonisasi dan kemampuan infeksi dari MRSA yang berkorelasi dengan penurunan sistem imun tubuh. Lebih lanjut Lacoma *et al.* (2019) memaparkan paparan asap rokok secara terus menerus dapat menyebabkan beberapa strain dari *S. aureus* menjadi lebih infasif dan persisten di dalam tubuh *host*. Asap rokok dapat menimbulkan stres pada sel bakteri yang memicu terjadinya peningkatan laju mutasi genetik bakteri. Mutasi yang terjadi tersebut diduga menyebabkan peningkatan kemampuan resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Menurut Kulkarni *et al.* (2012) terdapat hubungan epidemiologis yang kuat antara paparan asap rokok dan infeksi saluran pernafasan yang dikaitkan dengan efek immunosupresif pada sel manusia. Bakteri *S. aureus* merupakan salah satu anggota flora normal yang keberadaannya melimpah di saluran pernafasan manusia. Komponen bioaktif dari rokok dapat mempengaruhi organisme normal yang berdampak pada meningkatnya potensi virulensi bakteri termasuk kelompok *S. aureus*. Paparan asap rokok dapat menyebabkan peningkatan

pembentukan biofilm *S. aureus* dalam rongga pernafasan secara signifikan dan menjadi lebih patogen.

Lebih jauh McEachern *et al.* (2015) menjelaskan asap rokok dapat menginduksi terjadinya perubahan muatan permukaan dan hidrofobisitas dinding sel bakteri *Staphylococcus* yang berkaitan dengan mekanisme timbulnya resistensi terhadap peptida antimikrobal (AMP). Perubahan tersebut diduga berperan dalam peningkatan virulensi MRSA pada tubuh dan dapat meningkatkan faktor resiko infeksi MRSA invasif pada perokok. Ditemukannya kolonisasi MRSA yang lebih ganas di nasofaring dapat menimbulkan resiko infeksi yang lebih besar mengingat bakteri tersebut dapat menyebar ke tubuh khususnya organ pernafasan. Pada penelitian ini meskipun belum dapat diisolasi bakteri MRSA melalui kultur apus tenggorokan, namun berhasil dilakukan deteksi terhadap *S. aureus* yang memiliki sensitivitas intermediat terhadap antibiotik metisilin. Diharapkan melalui data tersebut dapat dijadikan dasar untuk pengkajian lebih lanjut terkait hubungan aktivitas merokok dengan potensi kolonisasi MRSA di tubuh khususnya pada saluran pernafasan bagian atas.

KESIMPULAN

Berdasarkan data hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ditemukan bakteri MRSA pada sampel apus tenggorokan aktif dari pasien konseling di KBM Puskesmas 1 Denpasar namun berhasil diisolasi 2 isolat yang memiliki sensitivitas intermediat terhadap antibiotik metisilin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Klinik Berhenti Merokok (KBM) Puskesmas 1 Denpasar Utara yang telah memberikan izin pengambilan data responden pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander, LEC., Enany, S., and McEachern, E. 2016. Effects of electronic (e)-cigarette vapor on *Staphylococcal* virulence: are E-cigarettes safer than conventional cigarettes? *Intech*. vol 4: 105–116. doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>.
- Choi, SW., Lee, JC., Kim, J., Kim, JE., Baek, MJ., Park, SY., S. Park., and Shin, BJ. 2019. Prevalence and risk factors for positive nasal *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* carriage among orthopedic patients in Korea. *Journal of Clinical Medicine*. vol 8(5): 1–11. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8050631>.
- Dibah, S., Arzanlou, M., Jannati, E., and Shapouri, R. 2014. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens in Ardabil, Iran. *Iranian Journal of Microbiology*. vol 6(3): 163–168.
- Fall, C., Richard, V., Dufougeray, A., Biron, A., Seck, A., Laurent, F., and Breurec, S. 2014. *Staphylococcus aureus* nasal and pharyngeal carriage in Senegal. *Clinical Microbiology and Infection*. vol 20(4): 239–241. doi: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12385>.
- Javid, F., Taku, A., Bhat, MA., Badroo, GA., Mudasir, M., and Sofi, TA. 2018. Molecular typing of *Staphylococcus aureus* based on coagulase gene. *Veterinary World*. vol 11(4): 423–430. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.423-430>.
- Jones, D., Meijer, EFJ., Blatter, C., Liao, S., Pereira, ER., Bouta, EM., ... Padera, TP. 2018. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* causes sustained collecting lymphatic vessel dysfunction. *Sci Transl Med*. vol 424: 1–25. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam7964>.
- Köck, R., Becker, K., Cookson, B., Van Gemert-Pijnen, JE., Harbarth, S., Kluytmans, JMM., G. Peters., Skov, RL., Struelens, MJ., Tacconelli, E., Torne, AN., and Friedrich, AW. 2010. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA): Burden of disease and control challenges in Europe. *Eurosurveillance*. vol 15(41): 1–9. doi: <https://doi.org/10.2807/ese.15.41.19688-en>.
- Kulkarni, R., Antala, S., Wang, A., Amaral, FE., Rampersaud, R., La Russa, SJ., Planet, PJ., and Ratner, AJ. 2012. Cigarette smoke increases *Staphylococcus aureus* biofilm formation via oxidative stress. *Infection and Immunity*. vol 80(11): 3804–3811. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00689-12>.
- Lacoma, A., Edwards, AM., Young, BC., Domínguez, J., Prat, C., and Laabei, M. 2019. Cigarette smoke exposure redirects *Staphylococcus aureus* to a virulence profile associated with persistent infection. *Scientific Reports*. vol 9(1): 1–15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47258-6>.
- McEachern, EK., Hwang, JH., Sladewski, KM., Nicatia, S., Dewitz, C., Mathew, DP., Nizet, V., and Alexander, CLE. 2015. Analysis of the effects of cigarette smoke on staphylococcal virulence phenotypes. *Infection and Immunity*. vol 83(6): 2443–2452. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00303-15>.
- Mustafa, M., Patawari, P., Shimmi, SC., and Hussain, SS. 2015. Acute and chronic rhinosinusitis, pathophysiology and treatment. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*. vol 4(2): 30–36.
- Periasamy, S., Joo, HS., Duong, AC., Bach, THL., Tan, VY., Chatterjee, SS., Gordon, Y., Cheung, C., and Otto, M. 2012. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. vol 109(4): 1281–1286. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115006109>.
- Prasetyo, M dan Barliana, MI. 2016. Article Review: Gen MecA sebagai faktor munculnya *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). *Farmaka*. vol 14(3): 53–61. doi: <https://doi.org/10.24198/jf.v14i3.10715>.
- Rahmi, Y., Darmawi, D., Abrar, M., Jamin, F., Fakhurrizi, F., dan Fahrimal, Y. 2015. Identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* pada preputium dan vagina kuda (*Equus caballus*) *Jurnal Medika Veterinaria*. vol 9(2): 154–158. doi: <https://doi.org/10.21157/j.med.vet.v9i2.3805>.
- Rakotovoao-Ravahatra, ZD., Randriatsarafara, FM., Milasoanjara, RN., Ranaivosoa, MK., Rakotovoao, AL., and Rasamindrakotroka, A. 2019. Assessment of the coagulase test in the identification. *Journal of Biotechnology and Biomedicine*. vol 2(3): 105–111. doi: <https://doi.org/10.26502/jbb.2642-91280014>.
- Schora, DM., Boehm, S., Das, S., Patel, PA., O'Brien, J., Hines, C., Burdsall, D., Beaumont, J., Peterson, K., Fausone, M., and Peterson, LR. 2014. Impact of detection, education, research and decolonization without isolation in long-term care (DERAIL) on *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* colonization and transmission at 3 long-term care facilities. *American Journal of Infection Control*. vol 42(10): S269–S273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.05.011>.
- Stryjewski, ME and Corey, GR. 2014. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*: An evolving pathogen. *Clinical Infectious Diseases*. vol 58(1): 10–19. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit613>.

- Watkins, RR., David, MZ., and Salata, RA. 2012. Current concepts on the virulence mechanisms of *meticillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology*. vol 61(9): 1179–1193. doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.043513-0>.
- Yao, H and Rahman, I. 2011. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. vol 254(2): 72–85. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>.