



JURNAL LABORATORIUM KHATULISTIWA

e-ISSN : 2597-9531

p-ISSN : 2597-9523



Deteksi Gen *nuc* (*nuclease*) Bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) Pada Sampel Ulkus Diabetikum Metode PCR

Ari Fajar Lestari^{1✉}, Suliati¹, Anita Dwi Anggraini¹

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya

email: ari.fajar.018@gmail.com

Submitted: 03 Oktober 2025 ; **Revised:** 05 Oktober 2025 ; **Accepted:** 08 November 2025;

Published: 30 November 2025

ABSTRACT

Diabetic ulcers represent a common chronic complication of diabetes mellitus (DM) and are frequently associated with infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* possesses multiple virulence factors, including the *nuc* (*nuclease*) gene, which encodes a thermonuclease enzyme capable of degrading DNA and destroying phagocytes within the host. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a strain of *S. aureus* exhibiting resistance to methicillin and other beta-lactam antibiotics. This study used conventional PCR Methode to detect the presence of the *nuc* (*nuclease*) gene in MRSA isolates obtained from patients with diabetic ulcers. A descriptive quantitative study with a cross-sectional design was conducted on 30 diabetic ulcer samples collected from Rumah Rawat Luka Surabaya between April and May 2025. Phenotypic identification and antibiotic susceptibility testing were performed, followed by molecular detection of the *nuc* (*nuclease*) gene using the conventional PCR method, generating an amplicon of 279 bp. The findings revealed that 19 of the 30 diabetic ulcer swab samples were phenotypically identified as *Staphylococcus aureus*. Antibiotic susceptibility testing indicated that 6 (31.6%) of these isolates were methicillin-resistant (MRSA). Among the 6 MRSA isolates, 3 (50%) tested positive for the *nuc* (*nuclease*) gene. This study emphasizes the application of molecular-based diagnostic methods such as PCR for the rapid detection of MRSA in diabetic ulcers, thereby supporting the selection of appropriate antibiotic therapy and improving the success of clinical management.

Keywords: MRSA; Diabetic Ulcer; *nuc* (*nuclease*); PCR; Virulence; Resistant antibiotic

ABSTRAK

Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi diabetes mellitus DM dengan infeksi yang sering disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* memiliki salah satu faktor virulensi yaitu gen *nuc* (*nuclease*) yang mengkode enzim thermonuklease, enzim yang tahan panas dan memiliki kemampuan mengdegradasi DNA dan membunuh fagosit dalam tubuh. *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan strain dari bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik methicillin dan betalaktam lainnya. Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi keberadaan gen *nuc* (*nuclease*) pada bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) pada pasien penderita ulkus diabetikum. Jenis penelitian yaitu deskriptif kuantitatif dengan menggunakan rancangan *cross-sectional*. Sebanyak 30 sampel ulkus diabetikum diambil di Rumah Rawat Luka Diabetes Surabaya. Penelitian dilakukan pada bulan April-Mei 2025. Identifikasi dan uji sensitivitas antibiotik dilakukan secara fenotip dan deteksi gen *nuc* (*nuclease*) dilakukan dengan metode PCR konvensional dengan ampikon sebesar 279bp. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 30 sampel swab ulkus diabetikum yang diisolasi dan diidentifikasi fenotip didapatkan 19 positif *Staphylococcus aureus* dan dilakukan uji sensitivitas antibiotik didapatkan 6 (31,6%) positif *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Dari 6 sampel MRSA ditemukan sebanyak 3(50%) positif gen *nuc* (*nuclease*). Penelitian ini penerapan metode diagnostik berbasis molekuler seperti PCR untuk mendeteksi MRSA lebih cepat pada ulkus diabetikum, sehingga dapat mendukung pemilihan terapi antibiotik yang tepat dan meningkatkan keberhasilan penanganan klinis.

Kata kunci: MRSA; Ulkus Diabetikum; *nuc* (*nuclease*); PCR; Virulensi; resistensi antibiotik

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus menjadi permasalahan yang mengalami peningkatan diseluruh dunia. Diabetes mellitus meningkatnya kadar gula darah ditandai dengan hiperglikemia. Hal ini dapat meningkatkan risiko kerusakan baik secara makrovaskular maupun mikrovaskular. Pada tahun 2014 terdapat 8,5% sekitar 422 juta orang dewasa dengan usia 18 tahun keatas terdiagnosis diabetes. Pada tahun 2019 terjadi kasus 1,5 juta kematian diakibatkan diabetes, 48% kasus kematian usia kurang dari 70 tahun (1). Dalam Atlas Internasional Diabetes Federation edisi ke-10 Indonesia diperkirakan memiliki populasi diabetes dewasa berusia 20-79 tahun sebanyak 19.465 dari total populasi 179.720.500 jiwa sehingga dapat disimpulkan bahwa angka prevalensi diabetes pada usia 20-79 tahun adalah 10,6% (2).

Komplikasi dari diabetes mellitus salah satunya adalah neuropati yang berkaitan erat dengan terjadinya luka di area kaki. Neuropati perifer dapat menyebabkan hilang atau melemahnya respon diarea distal pada kaki dengan resiko tinggi terjadi ulkus hingga dapat mengakibatkan gangrene pada jari dan tungkai kaki (3). Adanya kerusakan jaringan kulit mengakibatkan terbentuknya abses hingga menimbulkan infeksi. Infeksi pada ulkus dapat disebabkan oleh bakteri salah satunya *Staphylococcus aureus*. Pengobatan pada ulkus biasanya menggunakan antibiotik, resistensi terhadap antibiotik dapat terjadi akibat dari penggunaan antibiotik berlebihan. Bakteri *Methicillin Resistent Staphylococcus aureus* (MRSA) yang telah berkembang menjadi resisten terhadap antibiotik methicillin, golongan beta lactam serta sejumlah antibiotik lain yang sering digunakan termasuk amoxicillin, penicillin, dan cephalosporin (4).

Staphylococcus aureus bakteri gram positif 62,5% mendominasi bakteri gram positif dan bakteri gram negatif 37,5% didominasi bakteri *Escherichia coli*. Bakteri yang menyebabkan ulkus diabetikum adalah *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* dan *Citrobacter freundii* (5). Bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki berbagai faktor virulensi salah satunya gen *nuc* (*nuclease*) gen pengkode enzim thermonuklease yaitu enzim tahan panas dan memiliki kemampuan untuk mendegradasi DNA dan membunuh fagosit. Faktor

virulensi yang disekresikan *Staphylococcus aureus* meliputi toksin, superantigen, dan serangkaian eksoenzim seperti protease, lipase, hialuronidase, fosfolipase, dan nuclease (6).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian ini bertujuan mendeteksi keberadaan gen *nuc* pada isolat MRSA dari pasien ulkus diabetikum di Surabaya menggunakan metode PCR konvensional. Dalam mengidentifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* sebagian besar masih menggunakan metode konvensional, seperti uji resistensi antibiotik (*disk diffusion* atau *oxacillin screening*) yang memerlukan waktu lama. Penelitian ini secara khusus meneliti deteksi gen *nuc* menggunakan metode PCR pada sampel ulkus diabetikum di wilayah Surabaya masih terbatas atau bahkan belum banyak dilaporkan.

METODE

Penelitian ini termasuk penelitian deskriptif kuantitatif dengan menggunakan rancangan *cross-sectional* untuk melihat persentase keberadaan gen *nuc* (*nuclease*) dari bakteri *Staphylococcus aureus*. Telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Surabaya dengan nomor No.EA/ 3121 /KEPK-Poltekkes_Sby/V/2024.

1. Lokasi dan waktu

Penelitian pada sampel ulkus diabetikum di rumah rawat luka kayoon surabaya dengan populasi sampel sebanyak 30 sampel yang diambil pada bulan April-Mei 2025. Identifikasi dan deteksi gen dilakukan di Laboratorium bakteriologi dan laboratorium biologi molekuler Poltekkes Kemenkes Surabaya.

2. Kriteria Inklusi Sampel

Sampel ulkus pasien diabetes mellitus yang sudah teridentifikasi bakteri MRSA.

3. Identifikasi Fenotip

Sampel ulkus diabetikum yang diambil menggunakan *amies transport medium* ditanam pada media BAP (*Blood Agar Plate*) akan diamati koloni *Staphylococcus*. Inkubasi pada suhu 37°C selama 1x24 jam didalam incubator lalu diamati koloninya, berbentuk bulat dan berwarna abu-abu hingga kuning keemasan dan dilihat zona hemolisa. Koloni yang ada pada media BAP diambil dan di tanam ke MSA (*Mannitol Salt Agar*) diinkubasi dengan waktu 1x24 Jam didalam incubator suhu 37°C. Kemampuan yang dimiliki *Staphylococcus aureus* untuk memfermentasi mannitol akan mengubah warna merah menjadi kuning dengan pH asam (7). Pada uji koagulase diambil 1 ose bakteri dan 1 ose plasma sitrat dihomogenkan pada objek glass dan diamati terbentuknya aglutinasi. Pada uji katalase diamati terbentuknya gelembung O₂ menandakan bahwa koloni positif bakteri *Staphylococcus aureus*.

4. Uji sensitivitas antibiotik

Uji sensitivitas bakteri dilakukan untuk mengidentifikasi *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dilakukan dengan metode Disc Diffusion (Kirby Bauer Methode) dengan menggunakan cakram cefoxitin 30µg, hasil uji sensitivitas akan disesuaikan dengan *Clinical and Laboratory Standards Internasional* (CLSI) bakteri *Staphylococcus aureus* dikatakan resisten cefoxitin apabila zona hambat yang terjadi ≤ 21 mm dan masih sensitif apabila zona hambat ≥ 22 mm (7).

5. Deteksi gen *nuc* dengan PCR

Deteksi gen *nuc* (*nuclease*) dilakukan dengan metode PCR konvensional yang divisualkan dengan pita DNA yang terlihat pada 279 bp (8).

Table 1. Amplifikasi PCR Gen *nuc* (*PCR Amplification of the nuc gene*)

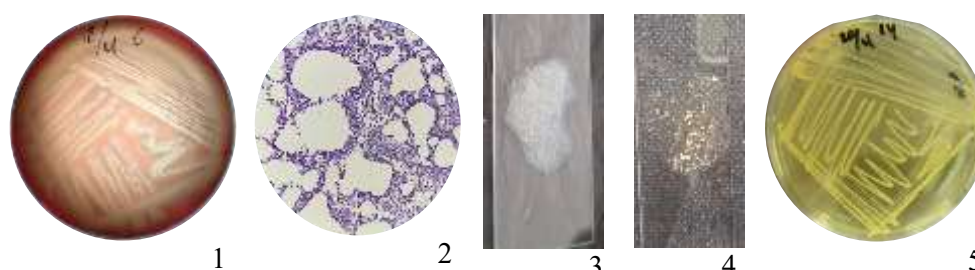
Gen Target	Primer	Susunan Basa	Besar Amplikon
<i>Nuc (nuclease)</i>	Forward	5' GCG ATT GAT GGT GAT ACG GTT 3'	279 bp
	Reverse	5' ACG CAA GCC TTG ACG AAC TAA AGC 3'	
<i>Thermocycling</i>			

<i>Pre-denaturation</i>	95°C selama 5 menit
<i>Denaturation</i>	94°C selama 1 menit
<i>Annealing</i>	55,4°C selama 40 detik
<i>Extension</i>	72°C selama 1 menit 30 detik
<i>Cycle</i>	40 siklus

Kontrol positif menggunakan bakteri MRSA dan kontrol negatif menggunakan *nuclease free water*. Campuran reaksi PCR dengan komposisi 25µl yang terdiri atas 2 µl primer forward dan 2µl primer reverse, 12,5µl PCR master mix, 8,5 µl DNA template. Hasil amplifikasi PCR divisualisasikan menggunakan gel agarose 1,5%. Dalam pembuatan gel tersebut menggunakan 0,6 gram bubuk agarose yang dilarutkan dalam 40 mL buffer *Tris-Borate-EDTA* (TBE) 0,5x dan dipanaskan dan ditambahkan pewarna Gel Red sebanyak 1µl kedalam agar. Elektroforesis diatur dengan 100 V dan 100 A diaktifkan selama 45 menit. Setelah itu direndam pada pewarna *Gel Red*. Hasil PCR divisualisasikan dengan UV transluminator pada panjang gelombang 360nm.

HASIL

Sampel diinokulasi dan diidentifikasi secara fenotip pada 30 sampel swab ulkus diabetikum ditemukan sebanyak 19 (63,33%) bakteri *Staphylococcus aureus* dengan dilakukan kultur pada media BAP, pewarnaan gram positif coccus, uji koagulase positif, uji katalase positif, dan penanaman pada media MSA. Hasil positif pada media BAP dilihat pada kemampuan hemolisa dan karakteristik bakteri yang tumbuh bundar, halus, menonjol, berkilau berwarna keabu-abuan sampai kuning keemasan. Pada uji katalase terbentuk gelembung, pada uji koagulase terjadi aglutinasi dengan menggunakan plasma sitrat dan pada media MSA dapat memecah mannitol yang ditandai dengan perubahan warna dari warna merah menjadi kuning.



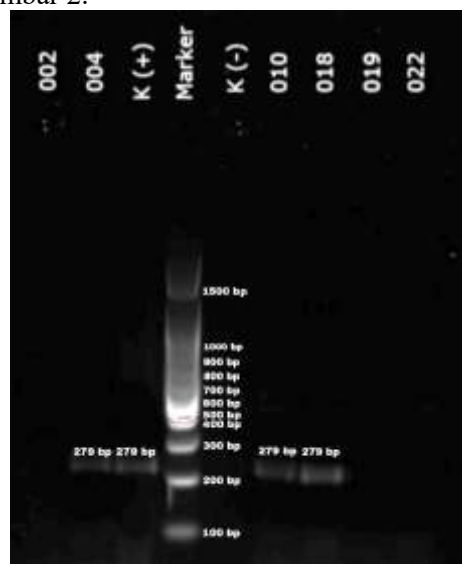
Keterangan gambar : 1 Koloni S.aureus Media BAP hemolisa β ; 2 Pewarnaan Gram S.aureus seperti anggur; 3 Katalase terbentuk gelembung; 4 Koagulase teraglutinasi; 5 Media MSA memfermentasi mannitol

Gambar 1. Hasil Identifikasi Bakteri *Staphylococcus aureus* (Identification Results of *Staphylococcus aureus* Bacteria)

Bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ditentukan dengan uji sensitivitas antibiotik metode disk diffusion menggunakan antibiotik cefoxitin 30µg. Pada 19 Sampel yang teridentifikasi bakteri sebanyak 6 (31,6 %) dari 19 sampel bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Metode uji sensitivitas dilakukan menggunakan metode difusi cakram *Kirby Bauer* dengan bantuan media *Muller Hinton Agar* (MHA) dan disk antibiotik cefoxitin. Tujuan uji ini untuk mengetahui seberapa resisten bakteri *Staphylococcus aureus* yang terkonfirmasi MRSA dengan membentuk diameter ≤ 21 mm. Kode sampel bakteri *Methicillin Resistent Staphylococcus aureus* (MRSA) yaitu 002,004,010,018,019, dan 022.

Sampel dilakukan ekstraksi dan uji kuantifikasi untuk melihat hasil kemurnian dan konsentrasi DNA bakteri. Sampel dilanjutkan dengan amplifikasi dilanjutkan dengan elektroforesis untuk mendeteksi gen *nuc* (*nuclease*). Hasil positif dari deteksi gen *nuc* (*nuclease*) dianalisis dengan terbentuknya fragmen berupa pita DNA sesuai dengan besar amplicon dari gen

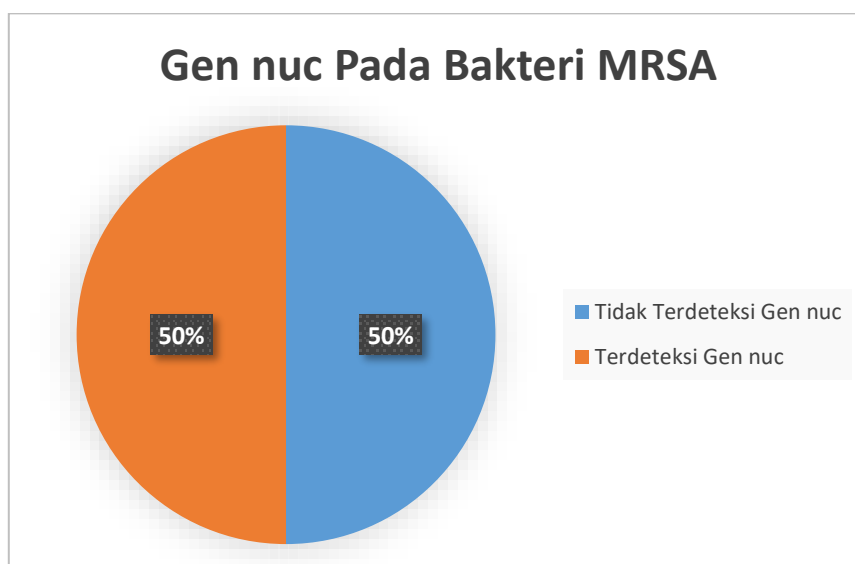
target. Hasil elektroforesis dibaca dengan menggunakan *BIO RAD UV/Stain Free Tray for Gel Doc Go Imaging Sytem* pada gambar 2.



Keterangan gambar : Sampel (002,004,010,018,019,022); K(+) = Bakteri MRSA ATCC; Marker; K(-) = Kontrol Negatif

Gambar 2. Hasil amplifikasi pada gel agarose 1,5% (*Amplification results on 1.5% agarose gel*)

Gen *nuc* (*nuclease*) pada bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) teridentifikasi pada besar ampikon 279 bp yang divisualkan dengan terbentuknya pita pada gel agarose.



Gambar 3. Persentase deteksi gen *nuc* pada bakteri MRSA sampel Ulkus (*Percentage of nuc gene detection in MRSA bacteria in ulcer samples*)

Tabel 2. Hasil Elektroforesis gen nuc (nuclease) bakteri MRSA (*Electrophoresis results of the nuc (nuclease) gene of MRSA bacteria*)

No	Kode Sampel	Interpretasi
1.	004, 010, 018	Positif (+)
2.	Kontrol (+) MRSA	Positif (+)
3.	002, 019, 022	Negatif (-)
4.	Kontrol (-)	Negatif (-)

Hasil pengukuran pita DNA menggunakan aplikasi Gel Analyzer menunjukkan data nilai Molekular weight atau panjang pita DNA dari kontrol negative tidak terbentuk pita DNA yang berarti sampel tidak membawa gen *nuc* (*nuclease*). Pada kontrol positif terbentuk pita pada berat amplicon 279 bp yang dimana menunjukkan bahwa sampel membawa gen *nuc* (*nuclease*). Marker pada saat elektroforesis berperan sebagai pola untuk menentukan ukuran DNA setelah amplifikasi. Didapatkan sebanyak 3(50%) sampel positif gen *nuc* dari 6 sampel bakteri *Methicillin Resistent Staphylococcus aureus* (MRSA).

PEMBAHASAN

Uji fenotip pada 30 sampel ditemukan sebanyak 19 (63,33%) sampel positif *Staphylococcus aureus* dan 11 (36,66%) sampel *Staphylococcus epidermidis*. Hasil ini menunjukkan bakteri dominan yang menginfeksi ulkus diabetikum adalah *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini selaras dengan penelitian Rizqiyah *et al* bakteri yang paling banyak ditemukan pada ulkus diabetikum adalah *Staphylococcus aureus* sebesar 62,5% (5). Pada penelitian yang terdahulu sampel ulkus diabetikum pasien Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung ditemukan 14 (66,7%) sampel positif *Staphylococcus aureus* dari 21 sampel ulkus diabetikum (9).

Hasil uji sensitivitas antibiotik yang menunjukkan resisten atau bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sebanyak 6 (31,6%) sampel dari total 19 sampel positif *Staphylococcus aureus*. Dari 19 yang sudah teridentifikasi positif bakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan uji sensitivitas antibiotik dengan menggunakan disk antibiotik cefoxitin sesuai dengan ketentuan CLSI yakni resistant apabila diameter yang terbentuk ≤ 21 mm.

Hasil deteksi gen *nuc* (*nuclease*) pada bakteri MRSA terbaca pada besar amplicon 279bp terdeteksi sebanyak (50%) kode sampel 004,010 dan 018 dari 6 sampel bakteri MRSA. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kemalputri *et al* menyatakan bahwa amplifikasi gen *nuc* (*nuclease*) terlihat pada pita DNA diantara 200bp dan 300bp (10). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sahebnaasagh ditemukan sebanyak 69 (79,3%) dari 87 isolat MRSA dengan pita DNA 279 bp (11). Relevan dengan penelitian Sugireng dan Rosdarni dari 8 sampel MRSA ditemukan 2 sampel positif gen *nuc* dengan pita 278 bp (12). Penelitian yang dilakukan Azizah *et al* dari 7 sampel bakteri *Staphylococcus aureus* ditemukan 4 sampel positif memiliki gen *nuc* (*nuclease*) dengan pita DNA 270 bp (13). Hasil hanya didapatkan 50% kemungkinan dapat disebabkan karena gen *nuc* (*nuclease*) tidak diekspresikan oleh bakteri, variasi urutan DNA, regulasi gen, terdapat homolog baru dan kemungkinan isolat tidak terdapat pita DNA gen *nuc* yang disebabkan oleh kondisi penelitian yang tidak optimal untuk metode PCR. Sejalan dengan penelitian Azizah *et al* menunjukkan 4 isolat terdapat pita DNA gen *nuc* dengan amplicon sebesar 270p dan 3 isolat tidak terdapat pita DNA gen *nuc* yang disebabkan oleh kondisi penelitian yang tidak optimal untuk metode PCR (13).

Hal tersebut juga sejalan dengan penelitian Michael E Olson *et al* dengan pengukuran aktivitas enzim, tes protein dan studi DNA dapat disimpulkan bahwa SaeRS secara langsung mengatur produksi gen *nuc* (*nuclease*) (14). Jika sistem SaeRS tidak berfungsi maka gen *nuc* tidak akan aktif sehingga keberadaan enzim thermonuklease tidak diproduksi atau hanya diproduksi dalam skala kecil. Adanya temuan variasi alami atau polimorfisme pada protein SaeRS dan salah satu variasi tersebut akan mempengaruhi cara kerja gen *nuc* diatur pada jenis MRSA. Penelitian

yang dilakukan Sahebnaasagh *et al* ditemukan beberapa isolat *Staphylococcus aureus* yang telah dilakukan uji fenotip menunjukkan hasil negatif secara genotip dengan deteksi gen *nuc* (*nuclease*), kemungkinan adanya perbedaan pada susunan nukleotida pada gen *nuc* dapat disebabkan terjadi beberapa mutasi atau tidak terdapat gen *nuc* di beberapa galur *Staphylococcus aureus* (11). Hasil penelitian Hoegh *et al* menunjukkan bahwa PCR pada gen *nuc* menghasilkan negatif palsu karena adanya variasi dalam urutan DNA gen *nuc* (15). Dalam penelitian yang dilakukan specimen dikultur dan *Staphylococcus aureus* diidentifikasi dengan uji koagulase plasma dan isolat resisten terhadap cefoxitin atau tetrasiklin menggunakan difusi cakram. Dalam kurung 3 tahun terakhir terdapat 10 isolat klinis yang teridentifikasi fenotip sebagai *Staphylococcus aureus* tetapi untuk uji genotip gen *nuc* negatif. Sehingga dilakukan sequencing dengan hasil dalam galur isolate menunjukkan bahwa terjadi perubahan genetik utama yang telah terjadi. Schaumburg *et al* melaporkan bahwa dua isolat *Staphylococcus aureus* menunjukkan adanya enzim termonuklease secara biokimia, akan tetapi untuk hasil PCR gen *nuc* negatif. Analisis lebih lanjut mengungkapkan bahwa isolate tersebut memiliki homolog gen *nuclease* baru yang berbeda dengan gen *nuc* konvensional sehingga tidak dapat terdeteksi oleh primer PCR standar (16). Sulistyowati *et al* menjelaskan penyebab utama negatif palsu pada PCR konvensional adalah mutasi pada daerah target genom yang menyebabkan ketidakcocokan dengan primer dan probe, sehingga amplifikasi gagal (17).

Resistensi antibiotik dapat terjadi karena bakteri memproduksi enzim yang dapat mengurangi efektivitas antibiotik, pada strain *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) terjadi mutasi pada *Staphylococcus Cassette Chromosome* (SCC) mec yang mengakibatkan *Penicillin Binding Protein* (PBP) berubah menjadi PBP2A yang memiliki afinitas rendah pada antibiotik beta lactam (18). Banyak terjadi kasus resistensi antibiotik akibat dari penggunaan dosis yang tidak tepat, hal ini dapat memperburuk infeksi pada pasien dan terjadi karena adanya mutasi genetik yang menjadikan antibiotik tidak efektif. Risiko infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* strain MRSA meningkat dikarenakan faktor virulensi yang beragam salah satunya enzim *nuclease* yang dikode oleh gen *nuc*. Keberadaan gen *nuc* juga dapat memperparah tingkat infeksi karena enzim ini akan melawan sistem kekebalan tubuh sehingga mempertahankan infeksi dalam jaringan.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak terdapat kuisioner terkait antibiotik yang digunakan atau dikonsumsi oleh pasien sehingga pada 30 sampel ulkus diabetikum yang diambil hanya sedikit sampel yang teridentifikasi positif bakteri MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*).

PENUTUP

Hasil isolasi dan identifikasi secara fenotip dapat diketahui dari 30 sampel swab pasien ulkus diabetikum sebanyak sebanyak 19 (63,33%) sampel positif *Staphylococcus aureus*. Dilakukan uji sensitivitas antibiotik terdapat 6(31,6%) sampel yang merupakan bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Terdapat 3(50%) sampel positif gen *nuc* (*nuclease*) dari 6 sampel bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Deteksi gen *nuc* pada 50% isolat MRSA menunjukkan bahwa gen ini dapat digunakan sebagai penanda molekuler virulensi pada infeksi ulkus diabetikum Penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar, perlu dilakukan metode *Real-Time PCR* dan sekuensing agar mengetahui dan memastikan variasi gen *nuc* isolat lokal MRSA.

DAFTAR RUJUKAN

1. World Health Organization. WHO Regional Office for Africa. 2023 [cited 2024 Nov 8]. Diabetes. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet] [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes

- Federation; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914061/>
3. Anugerah A. Buku ajar: Diabetes dan komplikasinya. Guepedia/At, editor. Buku Ajar : Diabetes Dan Komplikasinya. Bojonegoro, Indonesia: Guepedia; 2020.
 4. Rahman IW, Arfani N, Tadoda JV. Deteksi Bakteri MRSA Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus pada Sampel Darah Pasien Rawat Inap. J Ilmu Alam dan Lingkung [Internet]. 2023;14(1):48–54. Available from: <https://journal.unhas.ac.id/index.php/jai2>
 5. Rizqiyah H, Soleha TU, Hanriko R, Apriliana E. Pola Bakteri Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus Bacteriological Profile of Diabetic Foot Ulcer in RSUD Dr . H . Abdul Moeloek. Majority. 2020;9.
 6. Kiedrowski MR, Crosby HA, Hernandez FJ, Malone CL, McNamara JO, Horswill AR. Staphylococcus aureus Nuc2 is a functional, surface-attached extracellular nuclease. PLoS One. 2014;9(4).
 7. Lasmini T, Saphira A, Dos Marliana LB, Sherly Margaretta T. Identifikasi Bakteri Staphylococcus Aureus Pada Swab Rongga Hidung Penjamah Makanan Di Jalan Durian Kota Pekanbaru. Prosaiding AIPLMI. 2022;5:281–92.
 8. Karimzadeh R, Ghassab RK. Identification of nuc nuclease and sea enterotoxin genes in Staphylococcus aureus isolates from nasal mucosa of burn hospital staff: a cross-sectional study. New Microbes New Infect [Internet]. 2022;47:100992. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.100992>
 9. Khariunnisa R, Soleha TU, Ramadhian MR. Identifikasi dan Uji Resistensi Staphylococcus aureus pada Ulkus Diabetik di Instalasi Penyakit Dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. J Agromedicine Unila. 2020;7:1–6.
 10. Kemalputri DW, Jannah SN, Budiharjo A, Soedarto J. Deteksi MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) Pada Pasien Rumah Sakit Dengan Metode MALDI-TOF MS dan MULTIPLEX PCR. J Biol. 2017;6(4):51–61.
 11. Sahebnaasagh R, Saderi H, Owlia P. The prevalence of resistance to methicillin in staphylococcus aureus strains isolated from patients by PCR Method for detection of mecA and nuc genes. Iran J Public Health. 2014;43(1):84–92.
 12. Sugireng, Rosdarni. Deteksi Gen nuc Isolat Bakteri Staphylococcus aureus dari Pasien Ulkus Diabetikum dengan Metode PCR. Journals Univ Islam Negeri Alauddin Makassar [Internet]. 2021;(November):133–6. Available from: <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
 13. Azizah SN, Octifani A, Prasetya YA. DETEKSI GEN nuc PADA BAKTERI Staphylococcus aureus DARI PASIEN ULKUS DIABETIKUM DAN POLA SENSITIVITASNYA. Pros Asos Institusi Pendidik Tinggi Teknol Lab Med Indones. 2024;(Dm):450–64.
 14. Olson ME, Nygaard TK, Ackermann L, Watkins RL, Zurek OW, Pallister KB, et al. Staphylococcus aureus nuclease is an SaeRS-dependent virulence factor. Infect Immun [Internet]. 2013;81(4):1316–24. Available from: <https://doi.org/10.1128/IAI.01242-12>
 15. Hoegh S V., Skov MN, Boye K, Worning P, Jensen TG, Kemp M. Variations in the Staphylococcus aureus-specific nuc gene can potentially lead to misidentification of methicillin-susceptible and -resistant S. aureus. J Med Microbiol [Internet]. 2014;63(PART 7):1020–2. Available from: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.076638-0>

16. Schaumburg F, Pauly M, Schubert G, Shittu A, Tong S, Leendertz F, et al. Characterization of a novel thermostable nuclease homolog (NucM) in a highly divergent *Staphylococcus aureus* clade. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014;52(11):4036–8. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.02327-14>
17. Sulistyowatiningsih, Wijayanti. Christina Destri Wiwis, WijayaHalik. Evaluasi Penyebab Hasil Invalid Pada Pemeriksaan RT-PCR Pasien COVID-19. *J SainHealth* . 2022;6(1):1–7.
18. Fitria A, Widiati DE, Airlangga H. Systematic Literature Review: Prevalensi Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (Mrsa) Terhadap Infeksi Nosokomial di Beberapa Negara Asia. *J Kedokt Komunitas*. 2021;9(1):1–8.