

Identifikasi *Staphylococcus aureus* dan Uji Sensitivitas terhadap Antibiotik dari Sampel Darah Pasien Sepsis di RSUD Dr. Moewardi

Staphylococcus aureus Identification and Sensitivity Test Toward Antibiotic from Sepsis Blood Patient's in Dr. Moewardi General Hospital

Elvira, Nony Puspawati, dan Dionysius Andang Arif Wibawa*
Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Setia Budi
*Corresponding author: andangface@yahoo.com

ABSTRAK

Sepsis adalah sindroma klinis yang disebabkan oleh infeksi dan ditandai dengan beberapa gejala klinis meliputi hipotermia, leukositosis atau lekopenia, takikardi dan takipnea. Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri Gram negatif, bakteri Gram positif, jamur, virus dan parasit. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu bakteri penyebab sepsis. Terapi utama penderita sepsis yaitu dengan antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya *Staphylococcus aureus* pada sampel darah pasien sepsis di RSUD Dr. Moewardi dan uji sensitivitas terhadap antibiotik.

Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan pendekatan Cross-Sectional yaitu pengujian sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dengan metode difusi. Penelitian ini dilakukan dengan cara mengisolasi bakteri *Staphylococcus aureus* dalam sampel darah pasien sepsis di RSUD Dr. Moewardi yang kemudian diuji sensitivitasnya terhadap antibiotik.

Hasil penelitian menunjukkan dari 30 sampel darah pasien sepsis di RSUD Dr. Moewardi didapatkan 16 sampel teridentifikasi positif *Staphylococcus aureus* (53%). Hasil uji sensitivitas menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* 100% sensitif terhadap antibiotik vankomisin dan kloramfenikol; 50% sensitif, 31% intermediate dan 19% resisten terhadap antibiotik tetrasiklin; 6% sensitif, 44% intermediate dan 50% resisten terhadap antibiotik eritromisin; 100% resisten terhadap antibiotik amoksisilin dan linezolid.

Kata kunci : sepsis, identifikasi, *Staphylococcus aureus*, sensitivitas, antibiotik

ABSTRACT

Sepsis is clinical syndrome which is caused by infection and is marked with several clinical symptoms including hypothermia, leukocytosis or leucopenia, tachycardia and tachypnea. Sepsis can be caused by Gram negative bacteria, Gram positive bacteria, fungus, virus and parasite. One of the bacteria is *Staphylococcus aureus*. Main therapy for Sepsis patient is by using antibiotic. The aims of this research are to know if there is *Staphylococcus aureus* bacteria in the Sepsis blood patient's in Dr. Moewardi General Hospital and sensitivity test toward antibiotic.

This research uses observational analytic using Cross-Sectional approach that is testing the bacteria's sensitivity toward antibiotic using diffusion method. This research was conducted by isolating the *Staphylococcus aureus* bacteria in the sepsis blood patient's in Dr. Moewardi General Hospital. Then, its sensitivity was tested toward antibiotic.

The result of this research shows that from 30 sepsis blood patient samples at Dr. Moewardi General Hospital, 16 of the samples identified positive to *Staphylococcus aureus* (53%). The result of the sensitivity test shows that *Staphylococcus aureus* is 100% sensitive to vancomycin and chloramphenicol, 50% sensitive and 31% intermediate and 19% resist toward tetracycline, 6% sensitive, 44% intermediate and 50% resist toward eritromisin, 100% resist toward amoxicillin and linezolid.

Keywords: Sepsis, identification, *Staphylococcus aureus*, sensitivity, antibiotic.

PENDAHULUAN

Bakteremia adalah adanya bakteri di dalam darah. Kondisi bakteremia termasuk kondisi yang tidak berbahaya, akan tetapi jika tidak diobati maka akan menjadi infeksi lokal atau sistemik

seperti sepsis (Bennet, 2008). Sepsis adalah sindroma klinis yang dicetuskan oleh infeksi dan ditandai dengan beberapa gejala klinis meliputi demam atau hipotermia, leukositosis atau lekopenia, takikardi dan takipnea (Nasronuddin, 2011).

Sepsis merupakan salah satu penyebab kematian (Hoyert *et al.*, 2001). Kejadian *severe sepsis* dan *septic shock* mempunyai hubungan dengan usia lanjut terutama pada orang tua. Kejadian sepsis terjadi di *Malaysian Public Hospital* dengan angka kematian yang terjadi pada laki-laki 21,58% dan perempuan 12,16% (Gillani *et al.*, 2009). Pasien dengan usia >65 tahun mempunyai risiko terjadinya sepsis yang meningkat 13 kali lipat. Kasus sepsis di rumah sakit Universitario Dr. Peset, Spanyol mempunyai angka kejadian sepsis paling tinggi terjadi pada pasien dengan umur >70 tahun (Artero *et al.*, 2012).

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri Gram negatif, bakteri Gram positif, jamur, virus, dan parasit (James *et al.*, 2005). Salah satu bakteri penyebab sepsis adalah *Staphylococcus aureus* (SWAB, 2010). *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri patogen pada manusia karena bakteri ini mampu menginfeksi hampir di semua jaringan dan sistem organ manusia (Wickner dan Schekman, 2005). Bakteri ini secara umum dikenal sebagai bakteri flora normal pada kulit, mulut dan mukosa hidung manusia (Pristianingrum *et al.*, 2012). Penyakit yang ditimbulkan oleh *Staphylococcus aureus* mulai dari gangguan saluran cerna dan keracunan makanan akibat toksin yang dihasilkannya, infeksi kulit yang ringan, hingga infeksi berat seperti bakteremia, osteomyelitis, endokarditis dan infeksi paru yang mengancam jiwa (Brooks *et al.*, 2010).

Terapi utama penderita sepsis yaitu dengan antibiotik. Pemberian antibiotik dalam satu jenis saja tidak dibenarkan pada keadaan sepsis sehingga dianjurkan untuk melakukan kombinasi antibiotik yang rasional yang sesuai dengan hasil kultur (Irawan, 2010). Galur *Staphylococcus aureus* yang diisolasi dari rumah sakit umumnya telah resisten terhadap berbagai antibiotik yang beredar, kecuali terhadap vankomisin (Radji, 2009).

METODE PENELITIAN

Alat

Tabung reaksi steril, *sputit* 3 cc, cawan petri

sedang, inkas, incubator, *autoclave*, mikroskop, penggaris.

Bahan

Darah pasien sepsis, media VJA (*Vogel Johnson Agar*), Media BHIB (*Brain Heart Infusion Broth*) larutan H₂O₂ 3% (digunakan untuk uji katalase), larutan NaCl fisiologis (NaCl 0,9 %), larutan plasma citrat (digunakan untuk uji koagulase), larutan kalium tellurit, larutan Kristal violet (Gram A), larutan lugol iodine (Gram B), larutan etanol 95% - aseton (Gram C), larutan Safranin (Gram D).

Cara Kerja

Isolasi Bakteri

Sampel darah diambil 1-2 ose lalu digoreskan pada media VJA (*Vogel Johnson Agar*) kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24-48 jam. Hasil positif terdapat bakteri ini maka akan ditandai dengan adanya koloni berwarna hitam dan di sekitar koloni berwarna kuning.

Identifikasi Bakteri

Mikroskopis

Prosedur pewarnaan Gram: (1) Koloni bakteri yang telah buat preparat ditetesi dengan kristal violet, dibiarkan 60 detik dan dibilas dengan air mengalir, kemudian ditiriskan; (2) ditetesi dengan iodium, dibiarkan 60 detik dan dibilas dengan air mengalir, kemudian ditiriskan; (3) preparat dicuci dengan larutan alkohol-aseton selama 15 sampai 30 detik; (4) ditetesi safranin selama 60 detik kemudian dibilas dan dikeringkan; (5) dilihat dibawah mikroskop dengan perbesaran 100x.

Uji Katalase

Larutan H₂O₂ 3% ditetaskan 1 tetes di atas *object glass* kemudian ambil 1 ose koloni bakteri dari media VJA (*Vogel Johnson Agar*), lalu amati adanya gelembung gas yang menunjukkan hasil positif.

Uji Koagulase

Larutan plasma citrate diteteskan 1 tetes kemudian tambahkan 1 tetes suspensi bakteri lalu diamati secara mikroskop dengan melihat ada atau tidaknya penggumpalan yang menunjukkan hasil positif.

Pembuatan suspensi bakteri

Isolat bakteri dari media VJA (*Vogel Johnson Agar*) diinokulasikan pada media cair BHI (*Brain Heart Infusion*) kemudian diinkubasi selama 24 jam. Kekeruhan yang terjadi pada media BHI dibandingkan dengan standart *Mc Farlan* $1,5 \times 10^8$ cfu/ml.

Uji Sensitivitas

Pengujian dilakukan secara difusi dengan cakram *Kirby-Bauer*. (1) medium *Mueller Agar* (MHA) yang telah dicairkan dituang ke dalam cawan petri steril dan ditunggu memadat. (2) kapas lidi steril dimasukkan dalam medium *Brain Heart Infusion* (BHI) yang mengandung biakan *Staphylococcus aureus* kemudian goreskan ke medium *Mueller Hinton Agar* (MHA) dengan metode perataan (*Spread Plate Method*) dan didiamkan selama 10 menit pada suhu kamar agar suspensi biakan terdifusi ke dalam media. (3) cakram antibiotik diletakkan pada medium *Mueller Hinton Agar* (MHA) dengan jarak yang sama. (4) medium *Mueller Hinton Agar* (MHA) diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam dan

diukur diameter zona bening yang terbentuk sekitar cakram. Hasil pengukuran kemudian dibandingkan dengan tabel *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) dan digolongkan menjadi *susceptible*, *intermediate* dan *resistance*.

Hasil dan Pembahasan

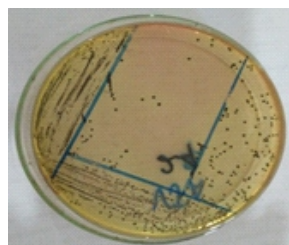
Isolasi bakteri

Hasil isolasi pada media VJA (*Vogel Johnson Agar*) menunjukkan bahwa dari 30 sampel darah pasien sepsis terdapat 16 sampel yang membentuk koloni berwarna hitam dan di sekitar koloni berwarna kuning. Koloni yang berwarna hitam ini disebabkan oleh kemampuan dari *Staphylococcus aureus* dalam mereduksi kalium tellurit menjadi *metallic tellurium* sedangkan pembentukan warna kuning di sekitar koloni disebabkan karena *Staphylococcus aureus* mampu memfermentasikan manitol menjadi asam, dimana *phenol red* sebagai indikator dalam suasana asam akan merubah warna media dari merah menjadi kuning (Gambar 1).

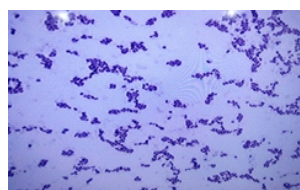
Identifikasi bakteri

Mikroskopis

Pewarnaan Gram dari 16 sampel yang diduga positif menunjukkan bakteri *Staphylococcus aureus* Hal ini disebabkan karena bakteri *Staphylococcus aureus* tergolong bakteri Gram positif, dimana pada pengecatan Gram akan menghasilkan warna ungu (Gambar 2).



Gambar 1. Medium VJA (*Vogel Johnson Agar*) yang menunjukkan hasil positif *Staphylococcus aureus*.



Gambar 2. Hasil pengecatan Gram bakteri *Staphylococcus aureus* perbesaran 100x

Uji katalase

Pengujian selanjutnya yaitu uji katalase. Uji katalase merupakan uji yang digunakan untuk membedakan spesies *Staphylococcus sp.* dan *Streptococcus sp.* Uji katalase juga berguna dalam mengidentifikasi kelompok bakteri yang dapat menghasilkan katalase sehingga dapat dibedakan antara bakteri aerob dan anaerob (Nazhifah dan Darwin 2013). Hasil positif ditunjukkan pada 16 isolat yang diduga *Staphylococcus aureus* dengan terbentuknya gelembung gas (buih) di sekitar koloni bakteri (Gambar 3).

Uji koagulase

Uji penegasan setelah uji mikroskopis dan uji katalase adalah uji koagulase. Uji koagulase bertujuan untuk mengetahui kemampuan bakteri menghasilkan enzim koagulase. Uji koagulase juga digunakan untuk menunjukkan sifat virulensi bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu dapat

melindungi dirinya dari fagositosis dan menghalangi kerja sistem imunitas inang (Radji 2010). Hasil positif ditunjukkan pada 16 isolat yang diduga *Staphylococcus aureus* dengan terbentuknya koagulasi (gumpalan) yang diamati dibawah mikroskop (Gambar 4).

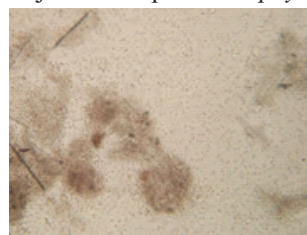
Hasil identifikasi menunjukkan bahwa 16 sampel darah pasien sepsis positif *Staphylococcus aureus* (53%). Hasil identifikasi dari 16 sampel darah pasien sepsis yang diduga positif *Staphylococcus aureus* ditunjukkan pada Tabel 1.

Uji sensitivitas

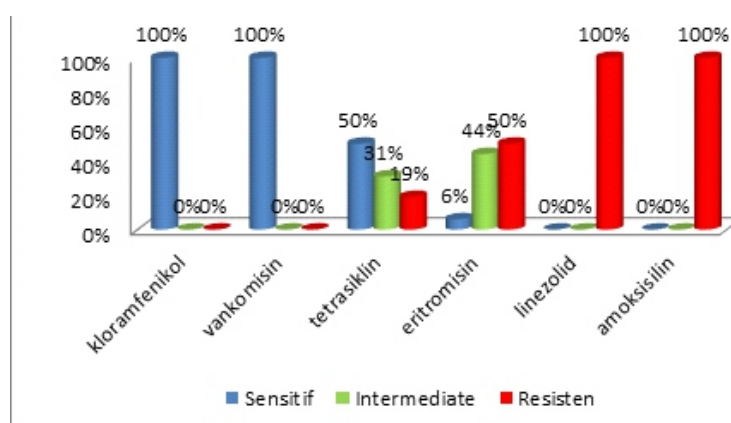
Hasil uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik kloramfenikol (30 μ g), amoksisilin (25 μ g), vankomisin (30 μ g), tetrasiklin (30 μ g), eritromisin (15 μ g) dan linezolid (30 μ g) yang telah dibandingkan dengan tabel *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*.



Gambar 3. Hasil uji katalase positif *Staphylococcus aureus*



Gambar 4. Hasil uji koagulase positif *Staphylococcus aureus* secara mikroskopis



Gambar 5. Hasil persentase tingkat sensitivitas isolat *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik kloramfenikol, amoksisilin, vankomisin, tetrasiklin, eritromisin dan linezolid.

Tabel 1. Hasil identifikasi 16 sampel darah pasien sepsis diduga positif *Staphylococcus aureus*

No.	No. Sampel	Identifikasi			Kesimpulan
		Mikroskopis	Uji Katalase	Uji Koagulase	
1	764 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
2	748 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
3	277 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
4	228 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
5	236 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
6	276 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
7	333 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
8	425 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
9	359 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
10	292 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
11	455 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
12	405 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
13	295 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
14	457 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
15	485 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>
16	404 D	Bentuk bulat bergerombol warna ungu	Terbentuk gelembung udara	Terdapat gumpalan	Positif <i>Staphylococcus aureus</i>

Berdasarkan Gambar 5 menunjukkan bahwa 16 isolat *Staphylococcus aureus* 100% sensitif terhadap antibiotik kloramfenikol. Kloramfenikol bekerja dengan menghambat sintesis protein kuman. Obat ini terikat pada ribosom subunit 50S dan menghambat enzim peptidil transferase sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada proses

sintesis protein kuman (Gunawan 2007).

Staphylococcus aureus 100% sensitif terhadap antibiotik vankomisin. Vankomisin efektif melawan bakteri Gram positif. Vankomisin membunuh bakteri dengan cara menghambat sintesis dinding sel bakteri. Indikasi dari antibiotik vankomisin adalah septikemia dan endokarditis yang

disebabkan oleh *Staphylococcus*, *Streptococcus*, atau *Enterococcus*.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Patil dan Pratibha (2016) yang berjudul *Bacterial Profile and Resistance Pattern of Bacterial Isolates from Blood Culture – a five year study in Tertiary Care Teaching Hospital* menunjukkan bahwa dari 13 sampel (27,66%) yang positif bakteri *Staphylococcus aureus* 100% sensitif terhadap antibiotik vankomisin.

Staphylococcus aureus 50% sensitif, 31% *intermediate* dan 19% resisten terhadap antibiotik tetrasiklin. Tetrasiklin merupakan antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi Gram positif maupun Gram negatif serta beberapa protozoa. Tetrasiklin masuk ke dalam sel bakteri Gram negatif dan Gram positif untuk menghambat sintesis protein (Radji, 2014).

Staphylococcus aureus 6% sensitif, 44% *intermediate* dan 50% resisten terhadap antibiotik eritromisin. Eritromisin adalah obat yang efektif terhadap beberapa bakteri dan digunakan pada pasien yang alergi terhadap penisilin. Eritromisin mengikat 50S ribosom pada bakteri Gram positif.

Staphylococcus aureus 100% resisten terhadap antibiotik linezolid. Linezolid efektif untuk mengatasi bakteri Gram positif yang resisten terhadap banyak obat, seperti *Staphylococcus aureus* metisilin-resisten (MRSA) dan *Staphylococcus aureus* yang resisten vankomisin (VRSA). Mekanisme aksi dari linezolid adalah mampu menghambat sintesis protein bakteri dengan cara menghambat pembentukan kompleks inisiasi 70S (Radji, 2014).

Staphylococcus aureus 100% resisten terhadap antibiotik amoksisilin. Amoksisilin adalah antibiotika golongan β -laktam dengan spektrum yang luas (Fitriani, 2010). Amoksisilin bekerja dengan cara menghambat sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian pola resistensi bakteri dari kultur darah yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun

2001-2006 terhadap antibiotik golongan penisilin bahwa *Staphylococcus aureus* mengalami peningkatan resistensi terhadap antibiotik amoksisilin (Al Hanif, 2009).

Kesimpulan

1. Hasil menunjukkan bahwa dari 30 sampel terdapat 16 sampel positif *Staphylococcus aureus* (53%).
2. Uji sensitivitas *Staphylococcus aureus* 100% sensitif terhadap antibiotik kloramfenikol dan vankomisin, 50% sensitif, 31% *intermediate* dan 19% resisten terhadap antibiotik tetrasiklin, 6% sensitif, 44% *intermediate* dan 50% resisten terhadap antibiotik eritromisin dan 100% resisten terhadap antibiotik amoksisilin dan linezolid.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian terhadap antibiotik lain yang dapat digunakan dalam pengobatan sepsis selain antibiotik amoksisilin dan linezolid.
2. Perlu dilakukan penelitian terhadap bakteri patogen lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Hanif, M. S. 2009. Pola Resistensi Bakteri Dari Kultur Darah Terhadap Golongan Penisilin Di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Tahun 2001-2006. [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Artero, A., Zaragoza, R., Nogueira, J. M. 2012. *Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock R. Fernandez*. Croatia: In Tech.
- Bennet, N. J. 2008. Bakteriemia. [online]. (www.emedicine.com, diakses pada 18 Desember 2015).
- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A. 2010. Jawetz, melnick, and adelberg's. *Medical Microbiology*. 25th edition. USA: McGraw-Hill Companies; 4.
- Fitriani, S. 2010. Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Kaplet Omemox secara Spektrofotometer Ultraviolet di PT. Mutifa Industri Farmasi Medan [Skripsi]. Medan: Fakultas Farmasi, Universitas Sumatra Utara.
- Gillani, W. S., Sulaiman, A. S., and Nejad, F. B. 2009. Antibiotic Resistance and Therapeutic Management of Sepsis in a Malaysian public Hospital, Australasian. *Medical Journal*. 1 (14), 244–245.
- Gunawan, S. G. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Gaya Baru.
- Hoyert, D. L., Arias, E., Smith, B. L., Murphy, S. L., Kochanek, K. D. 2001 *Deaths: Final Data for 1999*. National Vital Statistics Report: 49.
- Irawan, I. D. 2010. Atasi Sepsis dengan Kombinasi Antibiotik. Artikel. [online]. 30 Juli 2010. (<http://www.edisicetak.joglosemar.co/berita/atasi-sepsis-dengan-kombinasi>).

- [antibiotik-21264.html, diakses 20 Desember 2015\).](#)
- James, M. J., Naeem, A. A., and Edward, A. 2005. Year in Review in Critical Care, 2004: Sepsis and Multi-Organ Failure. *Crit Care*. 9(4): 409–13.
- Nasronuddin. 2011. *Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini dan Mendatang*. Edisi 2. Universitas Airlangga.
- Nazhifah, R. dan Darwin D. 2013. Uji Sensitivitas Isolate Bakteri dari Pasien Luka Bakar di Bangsal Luka Bakar RSUP DR. M. Djamil Padang. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*. p 216. ISSN: 2339-2592.
- Patil, A. A. dan Pratibha J. D. 2016. Bacterial Profile and Resistance Pattern of Bacterial Isolates from Blood Culture - a Five Year Study in Tertiary Care Teaching Hospital. *European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*, Vol 3(4); 373-377. ISSN 2394-3211.
- Pristianingrum, S., Dharmawibawa, I. D., Zainiati, B. L. 2012. Daya Hambat Infusa Kelopak Bunga Rosella secara In Vitro terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Resistensi Amoksisilin (MRSA). *Jurnal Kesehatan Prima* Vol. 6 No. 1 Februari 2012.
- Radji, M. 2009. *Buku Ajar Mikrobiologi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Radji, M. 2010. *Buku Ajar Mikrobiologi: Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Radji, M. 2014. *Mekanisme Aksi Molekuler Antibiotic dan Kemo-terapi*. Jakarta: EGC.
- SWAB, 2010, *SWAB Guidelines for Antibacterial Antibacterial Therapy of Adult Patients with Sepsis*, 1-86, Netherland, Stichting Werkgroep Antibioticabeled.
- Wickner W. dan Schekman R. 2005. *Protein Translocation Across Biological Membranes*. *Science* 310: 1456–1452.