



KERAGAMAN BAKTERI ULKUS DIABETIKUM SEBAGAI UPAYA PENDEKATAN TERAPI DENGAN MENGGUNAKAN BAKTERIOFAG PADA LUKA PENDERITA DIABETES

ANDI ERNAWATI



**PROGRAM STUDI MIKROBIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa disertasi dengan judul “Keragaman Bakteri Ulkus Diabetikum Sebagai Upaya Pendekatan Terapi dengan Menggunakan Bakteriofag pada Luka Penderita Diabetes” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, April 2026

Andi Ernawati
G3601221004



RINGKASAN

ANDI ERNAWATI. Keragaman Bakteri Ulkus Diabetikum Sebagai Upaya Pendekatan Terapi Dengan Menggunakan Bakteriofag Pada Luka Penderita Diabetes. Dibimbing oleh IMAN RUSMANA, ARIS TRI WAHYUDI dan SRI MURTINI.

Mikrobioma luka memainkan peran krusial dalam perkembangan ulkus diabetes. Memahami bakteri patogen yang terdapat dalam ulkus diabetes sangat penting untuk mengidentifikasi jenis bakteri yang bertanggung jawab atas infeksi. Hemolisin merupakan faktor virulensi yang berperan dalam infeksi patogen. Luka diabetes rentan terinfeksi oleh bakteri yang resisten terhadap berbagai antibiotik, yang mempersulit pengobatan dan pemulihan. Oleh karena itu, pemahaman terhadap profil mikrobiota dan mekanisme resistensi sangat penting untuk manajemen klinis yang efektif. Penggunaan sekuensing molekuler juga telah meningkatkan pemahaman kita tentang keragaman mikroba yang terdapat dalam ulkus diabetes. Bakteri patogen penyebab infeksi pada luka diabetes penting untuk diisolasi dan dikendalikan dengan menggunakan bakteriofag.

Tujuan penelitian ini adalah (1) mengungkap keragaman bakteri pada infeksi luka penderita diabetes baik *Culturable* maupun *Unculturable* dengan analisis metagenomik menggunakan metode *Oxford Nanopore Technologies* (ONT). Penelitian ini mengungkap kemampuan hemolitik bakteri patogen, resistensi terhadap antibiotik, pembentuk biofilm kuat, resisten gen *blaTEM*, resisten gen *sull* dan identifikasi gen 16S rRNA isolat terpilih, dan (2) isolasi, karakterisasi, dan efisiensi fag yang dapat menginfeksi bakteri patogen dari luka penderita diabetes secara *in vitro*.

Sampel luka dari setiap pasien dikultur menggunakan *Eosin Methylene Blue Agar* (EMBA), *Maltose Salt Agar* (MSA), dan *Pseudomonas Cetrinimide Agar*. Koloni bakteri tunggal yang tumbuh kemudian diuji untuk aktivitas hemolitik. Penelitian ini menghasilkan 70 isolat dengan kemampuan hemolitik, dan 15 isolat diantaranya diidentifikasi sebagai β -hemolysin, 8 isolat sebagai α -hemolysin, dan 47 isolat sebagai γ -hemolysin.

Lima belas isolat bakteri dengan kemampuan β -hemolysin, didominasi oleh *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Enam isolat menunjukkan indeks *multiple antibiotic resistance* (MAR) $>0,4$ dan memiliki kemampuan membentuk biofilm. Berdasarkan kemampuannya membentuk biofilm, lima isolat bakteri diklasifikasikan sebagai *poor* (isolat bakteri P54A dan P63AC2), *weak* (isolat bakteri 1PACP dan 14PIBC), dan *moderate* (kode isolat bakteri 13MIPP). Isolat bakteri dengan kemampuan pembentukan biofilm *weak* dan *moderate* dengan indeks MAR $\geq 0,4$ akan dilanjutkan pada tahap isolasi DNA, identifikasi gen 16S RNA, deteksi gen β -laktamase (*blaTEM*), dan deteksi gen sulfonamida (*sull*) serta sekuensing. Hasil PCR mengonfirmasi adanya gen *blaTEM* dan *sull* pada tiga isolat (1PACP, 13MIPP dan 14PIBC). Ketiga isolat yang diidentifikasi menggunakan 16S rRNA yaitu *P. aeruginosa* 1PACP, *S. aureus* 13MIPP dan *Pseudomonas aeruginosa* 14PIBC. Temuan ini menyoroti prevalensi bakteri resisten multidrug dan pembentuk biofilm pada luka diabetes, menekankan perlunya strategi antimikroba yang ditargetkan dan pemantauan resistensi.

Sampel swab luka dari setiap pasien juga diekstraksi genomik untuk analisis metagenomik menggunakan sekuensing nanopore. Sampel dari pasien yang

menerima antibiotik diberi kode 4, 7AB, dan 8, sedangkan sampel dari pasien yang tidak menerima antibiotik diberi kode 11. Studi ini menunjukkan bahwa spesies dengan kelimpahan tertinggi pada sampel 11 adalah *Acinetobacter junii*, pada sampel 4 adalah *Proteus mirabilis*, pada sampel 7AB adalah *Alcaligenes faecalis* dan *Pseudomonas aeruginosa*, dan pada sampel 8 adalah *Acinetobacter baumannii*. Baik pasien yang tidak menerima pengobatan antibiotik maupun yang menerima pengobatan antibiotik menunjukkan kehadiran mikroorganisme patogen yang signifikan.

Staphylococcus aureus 13MIPP dan *Pseudomonas aeruginosa* 14PIBC dipilih untuk dikendalikan dengan bakteriofag yang telah diisolasi dari berbagai sumber air di lingkungan. Bakteriofag Φ SA_2.2DS dengan inang *Staphylococcus aureus* 13MIPP berhasil diisolasi, bakteriofag dengan inang *Pseudomonas aeruginosa* 14PIBC yang berhasil diisolasi ialah Φ PA_14S6A2, Φ PA_14S3A, Φ PA_14S7A, Φ PA_14S8A, Φ PA_14S8B, dan Φ PA_14S7E. Bakteriofag Φ PA_14S6A2, Φ PA_14S3A, Φ PA_14S7A, Φ PA_14S8A, Φ PA_14S8B, Φ PA_14S7E, dan Φ SA_2.2DS diuji efektivitas terhadap inang spesifik masing-masing dan dikarakterisasi berat molekul proteinnya dengan analisis SDS-Page.

Hasil analisis SDS-PAGE terhadap enam isolat bakteriofag dengan inang *P. aeruginosa* strain 14PIBC menunjukkan pita protein kecuali isolat kode 4 (Φ PA_14S8A) tanpa pita protein. Isolat kode 1 (Φ PA_14S6A2) dengan 3 pita protein dengan berat molekul berkisar 59.35 kDa, 29.25 kDa, 25.99 kDa. Isolat kode 2 (Φ PA_14S3A) dengan dengan 3 pita protein dengan berat molekul berkisar 59.35 kDa, 29.25 kDa, 25.99 kDa. Isolat kode 3 (Φ PA_14S7A) dengan 3 pita protein dengan berat molekul berkisar 59.35 kDa, 29.25 kDa, 25.99 kDa. Isolat kode 5 (Φ PA_14S8B) dengan 1 pita dengan berat molekul berkisar 29.25 kDa. Isolat kode 6 (Φ PA_14S7E) dengan 2 pita dengan berat molekul berkisar 59.35 kDa, 29.25 kDa.

Uji efektifitas bakteriofag terhadap inang *P. aeruginosa* strain 14PIBC menunjukkan bahwa Φ PA_14S6A2 pada inkubasi 3 jam, 6 jam, dan 9 jam menunjukkan koloni bakteri yang tumbuh berbeda nyata dan terjadi penurunan jumlah koloni bakteri. Sementara pada inkubasi 12 jam, jumlah koloni bakteri menjadi meningkat (tidak berbeda nyata dengan inkubasi 6 jam), namun pada inkubasi 24 jam menunjukkan penurunan jumlah koloni bakteri (10^5 CFU/mL) yang berbeda nyata dengan kontrol pada inkubasi 24 jam (jumlah koloni bakteri sebanyak 10^{11} CFU/mL).

Uji efektifitas bakteriofag terhadap inang *S. aureus* 13MIPP menunjukkan bahwa Φ SA_2.2DS pada inkubasi 3 jam dan 6 jam menunjukkan koloni bakteri yang tumbuh berbeda nyata dan terjadi peningkatan jumlah koloni bakteri. Sementara pada inkubasi 9 jam, 12 jam dan 24 jam menunjukkan jumlah koloni bakteri menjadi tetap (tidak berbeda nyata), dimana pada inkubasi 24 jam menunjukkan jumlah koloni bakteri sebesar 10^7 CFU/mL yang berbeda nyata dengan control pada inkubasi 24 jam (jumlah koloni bakteri sebanyak 10^{10} CFU/mL). Hal ini menjadi indikasi tentang potensi bakteriofag untuk melisis bakteri *Staphylococcus aureus* 13MIPP dan *Pseudomonas aeruginosa* 14PIBC yang berasal dari swab luka penderita diabetes.

Kata kunci: bakteriofag, biofilm, gen resisten, metagenomik, resisten antibiotik.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



SUMMARY

ANDI ERNAWATI. Bacterial Diversity in Diabetic Ulcers as a Therapeutic Approach Using Bacteriophages in Diabetic Patient Wounds. Supervised by IMAN RUSMANA, ARIS TRI WAHYUDI and SRI MURTINI.

The wound microbiome plays a crucial role in the development of diabetic ulcers. Understanding the pathogenic bacteria present in diabetic ulcers is essential for identifying the types of bacteria responsible for infection. Hemolysins are important virulence factors in pathogenic infections. Diabetic wounds are susceptible to bacterial infections that are resistant to multiple drugs, complicating treatment and recovery. Therefore, understanding the microbiota profiles and resistance mechanisms is essential for effective clinical management. Molecular sequencing has also improved our understanding of the complex microbial diversity found in diabetic ulcers. Pathogenic bacteria that cause infections in diabetic wounds must be isolated and controlled using bacteriophages.

The objectives of this study are as follows: (1) to reveal the diversity of bacteria in wound infections in patients with diabetes, both cultivable and uncultivable, through metagenomic analysis using Oxford Nanopore Technologies (ONT). This study examined the hemolytic capacity of pathogenic bacteria, antibiotic resistance, strong biofilm formation, resistance to the blaTEM gene, resistance to the sul1 gene, and identification of the 16S rRNA gene in selected isolates, and (2) the isolation, characterization, and efficiency of phages capable of infecting pathogenic bacteria from diabetic wounds in vitro.

Wound samples from each patient were cultured using Eosin Methylene Blue Agar (EMBA), Maltose Salt Agar (MSA), and Pseudomonas Cetrinide Agar. Single bacterial colonies that grew were tested for hemolytic activity. This study yielded 70 isolates with hemolytic activity; of these, 15 were identified as β -hemolysin, 8 as α -hemolysin, and 47 as γ -hemolytic.

Fifteen bacterial isolates showed β -haemolysin activity, dominated by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Six isolates showed a multiple antibiotic resistance (MAR) index >0.4 and had the ability to form biofilms. Based on their ability to form biofilms, five bacterial isolates were classified as poor (P54A and P63AC2), weak (1PACP and 14PIBC), or moderate (bacterial isolate code 13MIPP). Bacterial isolates with weak and moderate biofilm formation abilities and a MAR index ≥ 0.4 were proceeded to the DNA isolation stage, 16S RNA gene identification, β -lactamase gene (blaTEM) detection, sulfonamide gene (sul1) detection, and sequencing. PCR results confirmed the presence of blaTEM and sul1 in three isolates (1PACP, 13MIPP, and 14PIBC). The three isolates identified using 16s rRNA were *Pseudomonas aeruginosa* 1PACP, *Staphylococcus aureus* 13MIPP, and *Pseudomonas aeruginosa* 14PIBC. These findings highlight the prevalence of multidrug-resistant and biofilm-forming bacteria in diabetic wounds, emphasising the need for targeted antimicrobial strategies and resistance monitoring.

Swab samples from each patient's wound were extracted for genomic analysis using nanopore sequencing. Samples from patients receiving antibiotics were coded 4, 7AB, and 8, whereas samples from patients not receiving antibiotics were coded 11. This study showed that the species with the highest abundance in sample 11 was

Acinetobacter junii, in sample 4 was Proteus mirabilis, in sample 7AB were Alcaligenes faecalis and Pseudomonas aeruginosa, and in sample 8 was Acinetobacter baumannii. Patients who did not receive antibiotic treatment and those who did receive antibiotic treatment showed the presence of significant pathogenic microorganisms.

Staphylococcus aureus 13MIPP and Pseudomonas aeruginosa 14PIBC were selected to be controlled by bacteriophages isolated from various water sources in the environment. Bacteriophage Φ SA_2.2DS with host Staphylococcus aureus 13MIPP was successfully isolated, while bacteriophages with host Pseudomonas aeruginosa 14PIBC that were successfully isolated were Φ PA_14S6A2, Φ PA_14S3A, Φ PA_14S7A, Φ PA_14S8A, Φ PA_14S8B, and Φ PA_14S7E. The bacteriophages Φ PA_14S6A2, Φ PA_14S3A, Φ PA_14S7A, Φ PA_14S8A, Φ PA_14S8B, Φ PA_14S7E, and Φ SA_2.2DS were tested for their effectiveness against their respective specific hosts and characterised for their protein molecular weight using SDS-PAGE analysis.

SDS-PAGE analysis of the six bacteriophage isolates with the host P. aeruginosa strain 14PIBC showed protein bands, except for isolate code 4 (Φ PA_14S8A), which had no protein bands. Isolate code 1 (Φ PA_14S6A2) had three protein bands with molecular weights ranging from 59.35 kDa, 29.25 kDa, to 25.99 kDa. Isolate code 2 (Φ PA_14S3A) had three protein bands with molecular weights ranging from 59.35 kDa, 29.25 kDa, to 25.99 kDa. Isolate code 3 (Φ PA_14S7A) with three protein bands with molecular weights ranging from 59.35 kDa, 29.25 kDa, 25.99 kDa. Isolate code 5 (Φ PA_14S8B) with 1 band with a molecular weight ranging from 29.25 kDa. Isolate code 6 (Φ PA_14S7E) with two bands with molecular weights ranging from 59.35 kDa to 29.25 kDa.

The effectiveness test of bacteriophages against P. aeruginosa strain 14PIBC hosts showed that Φ PA_14S6A2 at 3-hour, 6-hour, and 9-hour incubations showed significantly different bacterial colony growth and a decrease in the number of bacterial colonies. Meanwhile, at 12 h of incubation, the number of bacterial colonies increased (not significantly different from 6 h of incubation), but at 24 h of incubation, there was a significant decrease in the number of bacterial colonies (105 CFU/mL) compared to the control at 24 h of incubation (1011 CFU/mL).

The test of the effectiveness of bacteriophages against the S. aureus 13MIPP host showed that Φ SA_2.2DS at 3 and 6 h of incubation showed significantly different bacterial colony growth and an increase in the number of bacterial colonies. Meanwhile, at 9, 12, and 24 h of incubation, the number of bacterial colonies remained constant (no significant difference), whereas at 24 h of incubation, the number of bacterial colonies was 107 CFU/mL, which was significantly different from the control at 24 h of incubation (number of bacterial colonies was 1010 CFU/mL). This indicates the potential of bacteriophages to lyse Staphylococcus aureus 13MIPP and Pseudomonas aeruginosa 14PIBC bacteria originating from wound swabs of patients with diabetes.

Keywords: antibiotic resistance, bacteriophage, biofilm, metagenomics, resistance gene.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2026
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



KERAGAMAN BAKTERI ULKUS DIABETIKUM SEBAGAI UPAYA PENDEKATAN TERAPI DENGAN MENGGUNAKAN BAKTERIOFAG PADA LUKA PENDERITA DIABETES

ANDI ERNAWATI

Disertasi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor pada
Program Studi Mikrobiologi

**PROGRAM STUDI MIKROBIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengemukakan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tertutup Disertasi:

- 1 Dr. Apon Zaenal Mustopa, M.Si.
- 2 Dr. drh. Anita Esfandiari, M.Si

Promotor Luar Komisi Pembimbing pada Sidang Promosi Terbuka Disertasi:

- 1 Dr. Apon Zaenal Mustopa, M.Si.
- 2 Dr. drh. Anita Esfandiari, M.Si

Judul Disertasi : Keragaman Bakteri Ulkus Diabetikum Sebagai Upaya Pendekatan Terapi dengan Menggunakan Bakteriofag pada Luka Penderita Diabetes

Nama : Andi Ernawati
NIM : G3601221004

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. Ir. Iman Rusmana, M.Si.



Pembimbing 2:
Prof. Dr. Aris Tri Wahyudi, M.Si.



Pembimbing 3:
Dr. drh. Sri Murtini, M.Si.



Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. Dr. Dra. Anja Meryandini, M.S.
NIP. 196203271987032001



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam:
Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.
NIP. 197807232007011001



Tanggal Ujian:
10 April 2026

Tanggal Lulus:



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanaahu Wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Februari 2024 sampai bulan Desember 2025 ini ialah bakteriofag yang mampu melisis bakteri inang *Pseudomonas aeruginosa* 14PIBC dan *Staphylococcus aureus* 13MIPP, dengan judul “Keragaman Bakteri Ulkus Diabetikum Sebagai Upaya Pendekatan Terapi Dengan Menggunakan Bakteriofag Pada Luka Penderita Diabetes”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Prof. Dr. Ir. Iman Rusmana, M.Si., Prof. Dr. Aris Tri Wahyudi, M.Si. dan Dr. drh. Sri Murtini, M.Si. yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Beasiswa Pendidikan Indonesia dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi yang telah memberi dana pendidikan dan penelitian serta Yayasan Setia Dharma Budi Setia yang telah memberi dukungan dalam penelitian beserta staf Laboratorium Ibu Dewi, Ibu Heni, Ibu Sri yang telah membantu selama pengumpulan data. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah Andi Arif, ibu Diana, suami Idris, anak-anak Afnan Nadawi Idris dan Abyan Baihaqi Idris yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayangnya selama studi.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, April 2026

Andi Ernawati

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
1.5 Ruang Lingkup	3
1.6 Kebaruan (<i>novelty</i>)	3
1.7 Kerangka Pemikiran	4
II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Patofisiologi Luka Penderita Diabetes	6
2.2 Etiologi Luka Penderita Diabetes	7
2.3 Bakteri pada Luka Penderita Diabetes	7
2.3.1 Bakteri pembentuk Biofilm pada Luka Penderita Diabetes	9
2.3.2 Faktor Virulensi Bakteri Penyebab Infeksi pada Luka Penderita Diabetes	10
2.3.2.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	10
2.3.2.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
2.3.2.3 <i>Escherichia coli</i>	13
2.4 Bakteriofag	15
2.4.1 Tinjauan tentang Bakteriofag	15
2.4.2 Replikasi Bakteriofag	17
2.4.3 Taksonomi Bakteriofag	19
2.4.4 Eksplorasi Bakteriofag untuk Penanganan Infeksi pada Luka Penderita Diabetes	20
2.5 Aplikasi Bakteriofag pada Luka	21
2.5.1 Keunggulan Penggunaan Bakteriofag	24
2.5.2 Kelemahan Penggunaan Bakteriofag	25
III METODE	27
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.2 Alat dan Bahan	27
3.3 Prosedur Kerja	27
3.3.1 Pengambilan Sampel bakteri dari Luka Penderita Diabetes dan Isolasi Bakteri	27
3.3.2 Uji Resistensi Antibiotik Bakteri Patogen	28
3.3.3 Pengukuran Aktivitas Biofilm Bakteri Patogen	29
3.3.4 Identifikasi Isolat Bakteri Patogen dengan Gen 16S rRNA	29
3.3.5 Isolasi, Propagasi, Pemurnian, dan Penentuan Titer Bakteriofag	30
3.3.6 Uji Efektivitas Isolat Bakteriofag Secara <i>In Vitro</i>	30

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



3.3.7 Analisis Protein Struktural Bakteriofag	31
3.4 Analisis Data	31
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Karakteristik Pasien Penderita Luka Diabetes	32
4.2 Populasi dan keragaman mikroba pada pasien penderita luka diabetes	33
4.3 Karakterisasi Isolat hasil Isolasi pada luka penderita diabetes	45
4.4 Pola resistensi antibiotik isolat bakteri dari ulkus diabetik	52
4.5 Pembentukan biofilm pada isolat bakteri	54
4.6 Amplifikasi PCR dan analisis sekuens gen blaTEM, gen sul1, dan 16S rRNA	56
4.7 Prediksi Struktur 3D gen blaTEM dan gen sul1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC dan <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP	65
4.8 Karakteristik morfologi plak bakteriofag dengan inang <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC dan <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP	73
4.9 Karakterisasi Berat Molekul Protein Bakteriofag dengan Inang <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC	77
V SIMPULAN DAN SARAN	80
5.1 Simpulan	80
5.2 Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	82
LAMPIRAN	99
RIWAYAT HIDUP	100

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR TABEL

1	Daftar antibiotik yang digunakan	28
2	Karakteristik pasien berdasarkan lama luka, jenis antibiotic dan tingkat keparahan luka	32
3	Jumlah koloni bakteri pada masing-masing media EMBA, MSA, dan Pseudomonas cetrinide agar dengan metode Total Plate Count	34
4	Jumlah isolat bakteri pada masing-masing media EMBA, MSA, dan Pseudomonas cetrinide agar	46
5	Karakteristik morfologi koloni bakteri pada masing-masing media EMBA, MSA, Pseudomonas cetrinide agar dan karakter hemolisis	48
6	Pola resistensi antibiotic isolat bakteri (n=15) dari ulkus diabetik	52
7	Identitas isolat bakteri kode 1PACP, 13MIPP dan 14PIBC berdasarkan gen blaTEM pada ~800 bp menggunakan BLAST-X	57
8	Identitas isolat bakteri kode bakteri kode 13MIPP dan 14PIBC berdasarkan gen sul1 pada ~430 bp menggunakan BLAST-X	57
9	BLASTN isolat kode 1PACP, 13MIPP dan 14PIBC terhadap database NCBI partial 16S rRNA untuk sekuen nukleotida 16S rRNA	60
10	Karakter morfologi plak dari bakteriofag spesifik <i>P. aeruginosa</i> strain 14PIBC dan <i>S.aureus</i> strain 13MIPP	74

DAFTAR GAMBAR

1	Tahapan kerja penelitian	5
2	Keragaman bakteri pada ulkus kaki diabetik, koloni spesies bakteri di bergantung kronisitas ulkus dan lamanya luka	6
3	Siklus replikasi fag litik	18
4	Siklus replikasi fag litik dan siklus replikasi fag lisogenik	19
5	Kelimpahan relatif bakteri pada luka diabetes. Kelimpahan bakteri pada tingkat spesies pada luka diabetes dengan analisis metagenomik	35
6	Profil metagenomik mikrobiom pada sampel kode 7AB (dengan terapi antibiotik)	38
7	Profil metagenomik mikrobiom pada sampel kode 4 (dengan terapi antibiotik)	39
8	Profil metagenomik mikrobiom pada sampel kode 8 (dengan terapi antibiotik)	40
9	Profil metagenomik mikrobiom pada sampel kode 11 (tanpa terapi antibiotik)	41
10	Diagram Venn masing-masing tiga sampel ulkus diabetikum (sampel 7AB 4, dan 8 telah diterapi antibiotik)	45
11	Grafik jumlah koloni bakteri (log sel CFU/mL) sampel swab luka (ulkus) penderita diabetes pada EMBA,MSA, Pseudomonas cetrinide	47
12	Karakter hemolisis isolat bakteri berdasarkan media isolasi	50



13	Zona hambat isolat bakteri pada berbagai antibiotik selama 24 jam inkubasi pada suhu 37°C	53
14	Multiple Antibiotic Resistance (MAR) Index isolat bakteri dari ulkus diabetik	54
15	Pembentukan Biofilm dari Isolat bakteri menggunakan (Metode Tissue culture plate dengan Microplate reader)	55
16	Visualisasi gen blaTEM (a) dan gen sul1 (b) isolate bakteri kode 1PACP, 13MIPP, dan 14PIBC dalam gel agarose	56
17	Pohon filogenetik sekuen blaTEM dari isolat bakteri kode 13MIPP	58
18	Pohon filogenetik sekuen blaTEM dari isolat bakteri kode 1PACP dan 14PIBC	58
19	Pohon filogenetik sekuen Sul1 dari isolat bakteri kode 13MIPP	59
20	Pohon filogenetik sekuen sul1 dari isolat bakteri kode 14PIBC	59
21	Pita produk PCR dari amplifikasi 16S rRNA pada isolate kode 1PACP, 13MIPP dan 14PIBC dalam gel agarosa	60
22	Pohon filogenetik sekuen 16S rRNA partial dari isolat bakteri kode 1PACP, 13MIPP dan 14PIBC	61
23	Struktur 3D blaTEM isolat <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 1PACP diprediksi menggunakan SWISS-MODEL	66
24	Superimpose struktur antara model blaTEM isolat <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 1PACP dari SWISS-MODEL dan struktur dari model blaTEM <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [A0A2S1T3T7.A0A2S1T3T7_PSEAI]	66
25	Struktur 3D blaTEM isolat <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC diprediksi menggunakan SWISS-MODEL	67
26	Superimpose struktur antara model blaTEM isolat <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC dari SWISS-MODEL dan struktur dari model blaTEM <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [A0A2S1T3T7.A0A2S1T3T7_PSEAI]	67
27	Struktur 3D blaTEM isolat <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP diprediksi menggunakan SWISS-MODEL	68
28	Superimpose struktur antara model blaTEM isolat <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP dari SWISS-MODEL (ungu) dan struktur dari model blaTEM <i>Staphylococcus aureus</i> [1BCL pdb_00001blc]	68
29	Struktur 3D sul1 isolat <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC diprediksi menggunakan SWISS-MODEL	69
30	Superimpose struktur antara model sul1 isolat <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC dari SWISS-MODEL (pink) dan struktur dari model sul1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [Q676E5.Q676E5_PSEAI]	69
31	Struktur 3D sul1 isolat <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP diprediksi menggunakan SWISS-MODEL	70
32	Superimpose struktur antara model sul1 isolat <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP dari SWISS-MODEL (abu) dan struktur dari model sul1 <i>Escherichia coli</i> [P0C002 (DHP1_ECOLX)]	70
33	Morfologi plak bakteriofag yang terbentuk pada cawan petri menggunakan teknik doble layer agar. (A) Isolat Φ PA_14S6A2 dengan inang <i>P. aeruginosa</i> strain 14PIBC; (B) Isolat Φ SA_2.2DS dengan inang <i>S. aureus</i> strain 13MIPP (panah merah menunjukkan plak	

	dengan opalesensi <i>clear</i>)	74
34	Efektivitas bakteriofag inang <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC	75
35	Efektivitas bakteriofag inang <i>Staphylococcus aureus</i> strain 13MIPP	76
36	Karakterisasi bakteriofag dengan mengukur berat molekul bakteriofag dengan inang <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strain 14PIBC	78

DAFTAR LAMPIRAN

1	Jumlah koloni bakteri pada masing-masing media EMBA, MSA dan <i>Pseudomonas cetrinide</i> agar dengan metode Total Plate Count	99
---	--	----

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.