

**POTENSI ISOLAT *Bacillus thuringiensis* TERHADAP PERBAIKAN
HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT MENCIT (*Mus musculus* L., 1758)
YANG DIINFEKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus* DAN
Pseudomonas aeruginosa MULTI DRUG RESISTANCE**

(Skripsi)

Oleh

**ADELINA PUTRI NDOLA MARI
NPM 2157061001**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

POTENSI ISOLAT *Bacillus thuringiensis* TERHADAP PERBAIKAN HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT MENCIT (*Mus musculus* L., 1758) YANG DIINFEKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus* DAN *Pseudomonas aeruginosa* MULTI DRUG RESISTANCE

Oleh

ADELINA PUTRI NDOLA MARI

Bakteri *multi drug resistance* menyebabkan lamanya proses penyembuhan luka dan membentuk nanah (pus) pada kulit. Genus *Bacillus* berperan sebagai produsen antibiotik alami. Penggunaan *Bacillus* mengurangi resiko pengembangan strain resisten antibiotik, jika dibandingkan dengan salep antibiotik konvensional. Bakteri *Bacillus thuringiensis* memiliki kemampuan menghasilkan bakteriosin yang disebut thuricin yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* sebagai salah satu agen penyebab infeksi luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian salep *B. thuringiensis* terhadap proses perbaikan histopatologi jaringan kulit mencit, serta untuk mengetahui konsentrasi salep *B. thuringiensis* yang efektif dalam menyembuhkan luka sayat pada mencit. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Strain bakteri *B. thuringiensis* yang digunakan sebanyak 3 Strain (Bt1, Bt3, dan Bt7), dengan 6 perlakuan yaitu pemberian salep Bt1 konsentrasi 5% dan 10%, salep Bt3 konsentrasi 5% dan 10%, salep Bt7 konsentrasi 5% dan 10% disertai dengan pemberian infeksi bakteri *S.aureus* dan *P.aeruginosa* pada luka sayat mencit. Penelitian ini menggunakan 3 kontrol yaitu kontrol tanpa perlakuan, kontrol positif dengan salep antibiotik aminoglikosida, dan kontrol negatif tanpa pemberian salep. Setiap perlakuan diulang sebanyak 3 kali, pemberian salep dilakukan secara topikal sebanyak 2x sehari selama 13 hari. Pengamatan dilakukan selama 14 hari dimulai pada hari ke-0 setelah dilakukan pembuatan luka sayat. Parameter yang diamati yaitu kepadatan kolagen, perubahan warna luka, pembengkakan luka, dan persentase penyembuhan luka. Analisis data dilakukan secara statistik menggunakan *One- Way ANOVA* serta uji lanjut dengan *Post Hoc Tukey HSD* pada taraf 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian salep Bt1, Bt3, dan Bt7 berpotensi dalam membantu proses perbaikan dan penyembuhan histopatologi luka sayat kulit mencit yang diinfeksi bakteri *S.aureus* dan *P.aeruginosa* berdasarkan parameter kepadatan kolagen, perubahan warna luka, dan persentase penyembuhan luka. Konsentrasi 5% merupakan konsentrasi yang paling efektif dalam menyembuhkan luka sayat kulit mencit yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance*.

Kata Kunci: antibakteri, *Bacillus thuringiensis*, luka sayat, *multi drug resistance*

ABSTRACT

POTENTIAL OF *Bacillus thuringiensis* ISOLATES AGAINST HISTOPATHOLOGICAL IMPROVEMENT OF MICE (*Mus musculus* L., 1758) SKIN TISSUE INFECTED WITH *Staphylococcus aureus* AND *Pseudomonas aeruginosa* BACTERIA MULTI DRUG RESISTANCE

By

ADELINA PUTRI NDOLA MARI

Multi-drug resistant bacteria caused prolonged wound healing and pus formation on the skin. This can be caused by wound infection due to multi drug resistant bacteria such as *S. aureus* and *P. aeruginosa*. Antibiotics can inhibit the growth of multi drug resistance bacteria. *Bacillus thuringiensis* bacteria have the ability to produce bacteriocins called thuricin which can inhibit the growth of *S. aureus* and *P. aeruginosa* bacteria as one of the causative agents of wound infection. This study aims to determine the effect of *B. thuringiensis* ointment on the process of histopathological repair of mice skin tissue, and to determine the concentration of *B. thuringiensis* ointment that is effective in healing incision wounds in mice. There were 6 treatments used, which is 5% and 10% concentration of Bt1 Bt3, Bt7 ointment, positive control of the wound with aminoglycoside ointment, negative control of the wound without ointment, and normal control. Each treatment was repeated 3 times, the ointment was applied topically. Ointment was applied topically twice a day for 13 days. Data analysis was performed statistically using One- Way ANOVA and further test with Post Hoc Tukey HSD at 5% level. The results showed Bt1 Bt3, Bt7 ointment has the potential to help the process of histopathological repair of skin incision wounds of mice based on the parameters of collagen density, wound color changes, and percentage of wound healing. The 5% concentration is the most effective concentration in healing skin incision wounds of mice infected with *S. auerus* and *P. aeruginosa*.

Keywords: antibacterial, *Bacillus thuringiensis*, multi drug resistance, wound

**POTENSI ISOLAT *Bacillus thuringiensis* TERHADAP PERBAIKAN
HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT MENCIT (*Mus musculus* L., 1758)
YANG DIINFEKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus* DAN
Pseudomonas aeruginosa MULTI DRUG RESISTANCE**

Oleh

ADELINA PUTRI NDOLA MARI

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Skripsi : **POTENSI ISOLAT *Bacillus thuringiensis* TERHADAP PERBAIKAN HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT MENCIT (*Mus musculus* L., 1758) YANG DIINFEKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus* DAN *Pseudomonas aeruginosa* MULTI DRUG RESISTANCE**

Nama Mahasiswa : **Adelina Putri Ndola Mari**

Nomor Pokok Mahasiswa: 2157061001

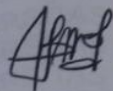
Jurusan/Program Studi : **Biologi/S1 Biologi Terapan**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

MENYETUJUI

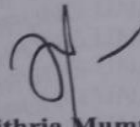
1. Komisi Pembimbing

Pembimbing 1



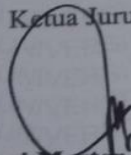
Dr. Kusuma Handayani, M. Si
NIP. 197808192008012018

Pembimbing 2



Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc
NIP. 199105212019032020

2. Ketua Jurusan Biologi



Dr. Jani Master, S. Si., M. Si
NIP. 198301312008121001

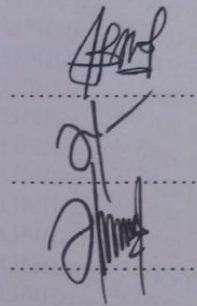
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Dr. Kusuma Handayani, M. Si.

Sekretaris : Dzul Fithria Mumtazah, M.Sc.

Penguji Utama: Gina Dania Pratami, S.Si., M.Si.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP.197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 8 Juli 2025

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adelina Putri Ndola Mari

NPM : 2157061001

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain bukan hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila di kemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ilmiah, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandarlampung, 10 Juli 2025

Yang Menyatakan



Adelina Putri Ndola Mari

NPM.2157061001

RIWAYAT HIDUP



Penulis lahir di Kota Batam, pada tanggal 30 Januari 2003. Penulis merupakan anak dari Bapak Fabianus Mari dan Ibu Maria Florida Ndola. Penulis beralamat di Tembesi Buton, Kecamatan Batu Aji, Kota Batam, Provinsi Kepulauan Riau.

Penulis menempuh pendidikan dasar di SD Theresia pada tahun 2009. Kemudian melanjutkan pendidikan di SMPN 11 Batam pada tahun 2015. Pada tahun 2018 penulis melanjutkan pendidikan di SMAN 18 Batam. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung pada tahun 2021.

Selama menjadi mahasiswa di jurusan Biologi FMIPA Unila, penulis pernah menjadi asisten laboratorium di Laboratorium Zoologi pada tahun 2022-2023. Penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Keterampilan Kerja Laboratorium, Genetika, Biokonservasi, Mikrobiologi Bahan Pangan, dan Teknik Pengujian Mikroba. Pada bulan Desember 2023- Februari 2024 penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Grup Riset Mikrobiologi PUI-PT Pusat Riset Rekayasa Molekul Hayati (BIOME), Universitas Airlangga, Surabaya dengan judul “Uji Isolat Bakteri Sebagai Kandidat Penghasil Senyawa Antibakteri dari Biofilm IPAL Rumah Sakit di Surabaya”. Kemudian, pada bulan Juli-Agustus 2024 penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Sriminosari, Kecamatan Labuhan Maringgai, Kabupaten Lampung Timur, Provinsi Lampung.

MOTTO

Ad maiorem Dei gloriam

Demi Kemuliaan Tuhan yang Lebih Besar

(St. Ignatius Loyola)

Ecce ancilla Domini, Fiat mihi secundum verbum tuum

*Sesungguhnya aku ini adalah hamba Tuhan; jadilah
padaku menurut perkataanmu*

(Lukas 1:38)

*Segala Perkara dapat kutanggung di dalam Dia yang memberi
kekuatan kepada ku*

(Filipi 4:13)

*Gunakan kesalahan mu dengan ketenangan sang Pemahat
Gunakan rasa sakitmu untuk menyesuaikan diri dengan kesenangan
Gunakan rintangan untuk membuka jendela kecerdasan
Jangan pernah menyerah...*

*Yang terpenting jangan pernah menyerah, pada orang-orang yang
mencintaimu*

*Jangan pernah menyerah pada kebahagiaan, karna hidup adalah
pertunjukan yang menakjubkan*

(Pope Francis)

SANWACANA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kasih, yang telah memberi kesabaran, kekuatan, kelancaran dan kemudahan, serta petunjuk dan tuntunan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul **“POTENSI ISOLAT *Bacillus thuringiensis* TERHADAP PERBAIKAN HISTOPATOLOGI JARINGAN KULIT MENCIT (*Mus musculus* L., 1758) YANG DIINFEKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus* DAN *Pseudomonas aeruginosa* MULTI DRUG RESISTANCE”** ditulis sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar sarjana sains (S.Si) di jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan dalam penyusunan skripsi ini. Dengan terselesaikannya skripsi ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Kedua orang tuaku, Bapak Fabianus Mari dan Ibu Maria Florida Ndola, yang telah bekerja keras untuk mengasuh, membesarkan, dan memberi kasih sayang yang tulus kepadaku. Dukungan dan motivasi, serta menyelimkan namaku dalam setiap doa yang terucap untuk anaknya.
2. Ibu Dr. Kusuma Handayani, M.Si., selaku Pembimbing I yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan baik secara moril atau materil selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dzul Fithriah Mumtazah, M.Sc., selaku Pembimbing II yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan baik secara moril atau materil selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.

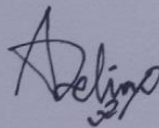
4. Ibu Gina Dania Pratami, S.Si., M.Si., selaku Pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku Dosen Pembimbing Akademik, yang telah dianggap seperti orang tua sendiri oleh penulis atas bantuan, bimbingan, nasihat baik, serta dukungan ketika penulis mengalami kendala dalam perkuliahan.
6. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, DEA, IPM. selaku Rektor Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
9. Kepada bu Oni Mastuti (laboran mikrobiologi), teteh Soleha, Mas Fajar, ibu Rusnah, S.E. dan pak Tamrinsyah serta keluarga besar Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang tidak bisa disebutkan satu-persatu. Terimakasih telah memberikan banyak ilmu, bimbingan, nasihat, dan bantuan kepada penulis.
10. Kepada alm. Bapak Erwan Tampubolon dan Ibu Dona sekeluarga, terimakasih atas doa baik, bantuan, motivasi, dan dukungan dari awal penulis berjuang untuk melanjutkan perkuliahan sampai saat ini.
11. Kepada keluarga kecilku "*happy-happy aja*" Rista Evatia Br Sihalohe, Angeline Sekar Ningrum, Sevyra Indra Pratiwi, Elisabeth Christella V.J, dan Yafia Kayla N. K, yang selalu menjadi tempat untuk berkeluh kesah, bercerita dan melepas penat. Terima kasih telah kebersamai setiap proses perkuliahan dan membantu penulis dalam menuntaskan karya ilmiah. Semoga kalian selalu dilancarkan dan sukses dalam menggapai cita-cita dan impian kalian.
12. Kepada adik kecilku Helen, Fani, Nathan dan thania, terimakasih sudah menyemangati dan mendoakanku, semoga kalian sehat selalu, semangat sekolahnya untuk menggapai cita-cita dan impian di masa depan.

13. Kepada teman-teman seperjuangan peneliti Mikrobiologi, khususnya Maya dan Ribka yang sudah mendukung dan menemani proses penelitian penulis, semoga kalian sukses dalam menggapai cita-cita terbaik.
14. Teman-teman seperjuangan Biologi Terapan angkatan 2021, terimakasih atas waktu, kebersamaan baik suka dan duka, pengalaman, bantuan, dukungan dan kisah yang telah kita lewati selama perkuliahan di Jurusan Biologi. Semoga kita semua bisa sukses dipilihan kita masing-masing, serta bermanfaat bagi lingkungan sekitar kita, serta dapat membawa nama baik almamater tercinta Universitas Lampung, Jurusan Biologi, dan khususnya Prodi Biologi Terapan.
15. Kepada adik-adik angkatan 2022, 2023, dan 2024 yang telah memberikan dukungan dan doa baik kepada penulis, semangat selalu untuk kegiatan perkuliahannya, semangat untuk menyusun masa depan kalian. Doa kakak selalu bersama kalian.

Semoga Tuhan selalu memberkati dan membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandarlampung, 10 Juli 2025

Penulis,



Adelina Putri Ndola Mari

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
HALAMAN JUDUL DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
MENGESAHKAN.....	iv
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	v
RIWAYAT HIDUP.....	vi
MOTTO.....	vii
SANWACANA.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	5
1.3 Kerangka Pikir Penelitian	5
1.4 Hipotesis	6
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 <i>Multi Drug Resistance</i> (MDR).....	7
2.2 Antibakteri	9
2.3 Bakteri <i>Bacillus thuringiensis</i>	10
2.3.1 Klasifikasi <i>Bacillus thuringiensis</i>	11

2.3.2 Morfologi <i>Bacillus thuringiensis</i>	11
2.3.3 Bakteriosin	12
2.4 Mencit	14
2.4.1 Klasifikasi Mencit	14
2.4.2 Morfologi Mencit	19
2.5 Luka	15
2.5.1 Proses Penyembuhan Luka.....	16
2.6 Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	18
2.6.1 Klasifikasi <i>Staphylococcus aureus</i>	18
2.6.2 Morfologi <i>Staphylococcus aureus</i>	18
2.6.3 Resistensi <i>Staphylococcus aureus</i>	19
2.7 Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
2.7.1 Klasifikasi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
2.7.2 Morfologi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
2.7.3 Resistensi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
III. METODE PENELITIAN	22
3.1 Tempat dan Waktu	22
3.2 Alat dan Bahan.....	22
3.3 Rancangan Penelitian.....	23
3.4 Prosedur Kerja	25
3.4.1 Sterilisasi Alat	25
3.4.2 Pembuatan Media T3.....	25
3.4.3 Subkultur Isolat <i>Bacillus thuringiensis</i>	26
3.4.4 Pembuatan Suspensi <i>Bacillus thuringiensis</i> dan Bakteri MDR	26
3.4.5 Uji Antagonis Terhadap Bakteri <i>Multi Drug Resistance</i>	27
3.4.6 Pembuatan Salep	29
3.4.7 Aplikasi Bakteri <i>Bacillus thuringiensis</i>	29
3.5 Analisis Data	34
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36

4.1 Uji Aktivitas Antibakteri <i>Bacillus thuringiensis</i> terhadap Bakteri <i>Multi Drug Resistance</i>	36
4.2 Potensi dan Efektivitas Pemberian Salep <i>Bacillus thuringiensis</i> terhadap Proses Perbaikan Histopatologi Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri <i>Multi Drug Resistance</i> Berdasarkan Skoring Kepadatan Kolagen ...	41
4.3 Potensi dan Efektivitas Konsentrasi Salep <i>Bacillus thuringiensis</i> dalam Perbaikan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri <i>Multi Drug Resistance</i> Berdasarkan Parameter Skoring Perubahan Warna Luka	49
4.4 Potensi dan Efektivitas Konsentrasi Salep <i>Bacillus thuringiensis</i> dalam Perbaikan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri <i>Multi Drug Resistance</i> Berdasarkan Parameter Skoring Pembengkakan Luka	55
4.5 Potensi dan Efektivitas Konsentrasi Salep <i>Bacillus thuringiensis</i> dalam Menyembuhkan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri <i>Multi Drug Resistance</i> Berdasarkan Persentase Penyembuhan Luka.....	58
V. KESIMPULAN DAN SARAN	65
5.1 Kesimpulan	65
5.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN	79

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Tata Letak Percobaan.....	24
2. Perlakuan Konsentrasi Salep Isolat <i>Bacillus thuringiensis</i>	25
3. Kategori Aktivitas Antibakteri.....	28
4. Formula Salep dari Bakteri <i>Bacillus thuringiensis</i>	29
5. Skoring Nilai Mikroskopis Pengamatan Luka Sayat	32
6. Skoring Nilai Perubahan Warna Luka dan Pembengkakan Luka.....	33
7. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri <i>Bacillus thuringiensis</i>	36
8. Hasil Uji Lanjut Kepadatan Kolagen Salep Bt1 dan Bt7	42
9. Hasil Uji Lanjut Kepadatan Kolagen Salep Bt3	44
10. Hasil Uji Lanjut Perubahan Warna Luka Salep Bt1 dan Bt7	50
11. Hasil Uji Lanjut Perubahan Warna Luka Salep Bt3	51
12. Nilai Rata-Rata Pembengkakan luka Salep Bt1 dan Bt7	55
13. Nilai Rata-Rata Pembengkakan luka Salep Bt3.....	56
14. Hasil Uji Lanjut Persentase Penyembuhan Luka Salep Bt1 dan Bt7.....	59
15. Hasil Uji Lanjut Persentase Penyembuhan Luka Salep Bt3	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme Terjadinya MDR pada Bakteri Patogen	8
2. Mekanisme Kerja Antibiotik.....	10
3. Morfologi Bakteri <i>Bacillus thuringiensis</i>	12
4. Pengaruh Thuricin Terhadap Integritas Membran Sel dengan SEM.....	13
5. Morfologi Mencit.....	15
6. Morfologi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	19
7. Morfologi Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
8. Kotak Hitung <i>Haemocytometer</i>	27
9. Uji Antagonis Menggunakan Kertas Cakram	28
10. Diagram Alir Penelitian	35
11. Histopatologi Kulit Mencit Salep Bt1 dan Bt 7	43
12. Histopatologi Kulit Mencit Salep Bt3.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Dokumentasi Penelitian	79
2. Hasil Uji Statistik Pengamatan	83
3. Surat Keterangan Galur Mencit	92

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Multi Drug Resistance (MDR) merupakan keadaan mikroorganisme seperti bakteri menjadi resisten terhadap berbagai obat antimikroba (Anjelina dan Ahmad, 2022). Bakteri yang resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik termasuk ke dalam *Multi Drug Resistance Organism* (MDRO). Menurut *World Health Organization* (2021), *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa* termasuk ke dalam kelompok *critical-priority bacteria* atau telah mengalami MDR. Terdapat 4 kelompok bakteri resisten berdasarkan jenis antibiotik yaitu *Extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae* (ESBLs), *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin-resistant Enterococci* (VRE), dan *Carbapenem-resistant Enterococcus* (CRE) (Fadrian, 2023). Penelitian yang dilakukan di *Intensive Care Unit* (ICU) sebuah rumah sakit umum daerah di Bali, Indonesia, menunjukkan bahwa lebih dari 75% total isolat bakteri-bakteri tersebut mengalami MDR (Meriyani *et al*, 2021).

Menurut Pratiwi (2017), resistensi digolongkan menjadi 2 kelompok yaitu resistensi intrinsik dan resistensi yang didapat. Resistensi intrinsik merupakan resistensi melalui multiplikasi sel yang akan diwariskan pada strain berikutnya. Sedangkan, resistensi yang didapat merupakan resistensi yang terjadi akibat mutasi kromosomal atau terjadi melalui transfer DNA. Mekanisme resistensi antibiotik terjadi melalui transfer gen resisten dari plasmid (Jubeh *et al*, 2020), hilangnya target spesifik di sitoplasma, terjadinya mutasi, transduksi (transfer DNA melalui bakteriofage),

transformasi (DNA berasal dari lingkungan) dan konjugasi (DNA berasal dari kontak langsung bakteri melalui pili) (Fadrian, 2023). Seperti halnya bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap antibiotik metisilin karena adanya pembentukan biofilm sebagai lapisan yang melindungi bagian ekstraseluler (Wu *et al*, 2019). Pembentukan biofilm berfungsi sebagai reservoir bakteri yang melindungi bakteri dari antibiotik dan respon imun, menunda penetrasi obat, serta meningkatkan kronisitas luka. Bakteri *P. aeruginosa* mengganggu penyembuhan luka dengan menghambat proses epitelisasi melalui produksi pigmen *staphyloxanthin* (McCready-Vangi *et al*, 2022).

Luka merupakan kondisi rusaknya atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh (Alphama dan Suhaymi, 2021). Jenis-jenis luka berdasarkan penyebabnya terbagi menjadi 6 yaitu luka lecet (*Vulnus Excoriasi*), luka sayat (*Vulnus Scissum*), luka robek atau parut (*Vulnus laseratum*), luka tusuk (*Vulnus punctum*), luka gigitan (*Vulnus morsum*), luka bakar (*Vulnus combustion*). Luka sayat disebabkan karena adanya interaksi dengan benda tajam seperti logam atau kayu, penampakan luka ini cenderung kecil dan tipis (Oktaviani *et al*, 2019). Luka sayat dapat terjadi saat proses operasi atau pembedahan yang menyebabkan hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, pendarahan dan pembekuan darah, kematian sel. Ketika terjadinya proses pembedahan luka mudah terkontaminasi bakteri, namun gejala infeksi yang timbul pada pasien pasca-bedah hanya sedikit yang terlihat karena imunitas alami setiap pasien berbeda-beda (Milasari *et al*, 2019). Menurut Prastiyanto *et al*, (2024) masalah klinis akibat resistensi antibiotik pada luka sebesar 60.77%.

Kontaminasi bakteri juga dapat menyebabkan luka kronis, terjadinya komplikasi, dan lambatnya proses penyembuhan (Ricardo, 2024). Terjadinya invasi dan multiplikasi bakteri di jaringan kulit yang terluka mengakibatkan keparahan infeksi luka (Ekawati dan Herwati, 2018). Infeksi ini ditandai dengan peradangan pada area kulit dengan membentuk nanah (pus). Menurut Bhattacharya *et al*, (2016) bakteri patogen yang

mengalami resistensi seperti *S. aureus* menimbulkan sulitnya dalam menyembuhkan infeksi luka operasi. Munculnya strain resisten antibiotik seperti *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sering dijumpai pada luka bernanah (Alphama dan Suhaymi, 2021). Penelitian Kalayu *et al*, (2019) menyatakan bahwa bakteri penyebab infeksi pada luka sayat pasca operasi diantaranya adalah *Staphylococcus aureus* dengan insidensi paling tinggi yaitu sebesar 37%, diikuti oleh *Staphylococcus koagulase negatif* (24.7%), *E. coli* (15.1%) dan spesies lain (13.7%). Menurut beberapa studi, prevalensi infeksi luka operasi di Indonesia diperkirakan sekitar 2.3-18.3% yaitu infeksi nosokomial atau dikenal dengan istilah infeksi rumah sakit. Infeksi ini dialami oleh pasien ketika sedang menjalani perawatan di rumah sakit dengan tingkat insidensi sebesar 38% menurut *Healthcare-Associated Infection* (HAI) (Chairani *et al*, 2019). Hal ini terjadi karena luka infeksi pada permukaan kulit mudah dikolonisasi oleh berbagai organisme patogen (Ekawati dan Herwati, 2018).

Luka yang terinfeksi oleh bakteri dapat diobati dengan menggunakan antibiotik sintetis seperti amoksilin, sefepim, levofloksasin, amikasin, doksisisiklin, sefotaksim, piperasilin, dan meropenem (Cunha dan Opal, 2018). Namun, antibiotik sintetis yang kebanyakan digunakan saat ini kurang efektif karena perkembangan resistensi mikroorganisme sangat tinggi (Khan *et al*, 2018). Penggunaan antibiotik sintetis memiliki beberapa kekurangan, salah satunya adalah menyebabkan hipersensitivitas secara lokal pada kulit, termasuk reaksi alergi dan toksik (Setiawan *et al*, 2017). Untuk mengatasi masalah tersebut diperlukan alternatif baru berupa antibiotik alami yang berasal dari makhluk hidup penghasil zat antimikroba karena tidak menimbulkan efek samping yang berlebih bagi tubuh, salah satunya dengan pemanfaatan antibiotik alami dari bakteri.

Genus *Bacillus* memiliki kemampuan untuk menghasilkan zat antibakteri yang berperan sebagai antibiotik alami untuk melawan berbagai patogen. Hal ini didukung oleh penelitian Gultom *et al*, (2021) bakteri *Bacillus cereus* berpotensi menghasilkan senyawa antibakteri termasuk peptida antibakteri (*cerecin*) dan senyawa lipopeptida yang menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Dalam Penelitian Zhang *et al*,

(2022) juga menemukan terdapat protein antimikroba dari bakteri *Bacillus velezensis* CB6 yang dikenal dengan protein antibakteri CB6-C. Protein yang dihasilkan dapat menghancurkan integritas asam lipoteikoat pada dinding sel bakteri dan menyebabkan kematian bakteri resisten serta efektif menurunkan tingkat infeksi MRSA yang diujikan pada mencit secara in vivo.

Genus *Bacillus* lainnya seperti bakteri *Bacillus thuringiensis* memiliki kemampuan menghasilkan senyawa bakteriosin yang bersifat biosida dan antagonis untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Bakteriosin yang dihasilkan bakteri *Bacillus thuringiensis* disebut *thuricin* (Zimina *et al.*, 2020). Menurut Doshi *et al.*, (2024) terdapat 140 galur *Bacillus thuringiensis* menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Hal ini didukung oleh penelitian Salazar-Marroquín *et al.*, (2016) bakteriosin yang disintesis oleh *Bacillus thuringiensis* mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Selain bersifat antimikroba, Genus *Bacillus* juga berperan dalam proses penyembuhan luka yang terinfeksi oleh mikroorganisme.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Vijayalakshmi (2022), penggunaan protein antimikroba yang dihasilkan bakteri *Bacillus* memiliki efek penyembuhan luka pada kulit tikus yang diolesi secara topikal. Hal ini dikarenakan protein antimikroba dari kultur *Bacillus* meningkatkan kadar heksosamin dan asam uronat sebagai komponen dasar dalam membentuk matriks ekstraseluler jaringan kulit. Tingginya kadar heksosamin dan asam uronat menunjukkan bahwa fibroblas secara aktif mensintesis substrat dasar pembentuk kolagen. Cairan asam uronat dalam luka akan menarik fibroblas dan menstimulasi sintesis kolagen sehingga dapat meningkatkan mobilitas sel, memperbaiki struktur jaringan, dan membantu luka sembuh lebih cepat tanpa adanya bekas luka. Uji aktivitas antimikroba terhadap bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* menggunakan metode difusi cakram Kirby-Bauer, diperoleh adanya zona hambat yang terbentuk sebesar 22 mm menunjukkan aktivitas antimikroba yang sangat kuat. Merujuk pada beberapa permasalahan tersebut maka dilakukan penelitian mengenai “Potensi Isolat *Bacillus thuringiensis*

Terhadap Perbaikan Histopatologi Jaringan Kulit Mencit (*Mus musculus* L., 1758) yang Diinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* Multi Drug Resistance”.

1.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang, tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui potensi pemberian salep *Bacillus thuringiensis* dalam membantu proses perbaikan histopatologi jaringan kulit mencit (*Mus musculus* L., 1758) yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance*.
2. Mengetahui konsentrasi efektif salep *Bacillus thuringiensis* dalam menyembuhkan luka sayat pada jaringan kulit mencit (*Mus musculus* L., 1758) yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance* berdasarkan parameter kepadatan kolagen, perubahan warna, pembengkakan luka, dan persentase penyembuhan luka.

1.3 Kerangka Pikir Penelitian

Penggunaan antibiotik sintetis yang berlebihan dalam mengobati infeksi luka menyebabkan munculnya mikroorganisme seperti bakteri menjadi resistan terhadap berbagai jenis antibiotik. *Multi Drug Resistance Organism* (MDRO) adalah mikroorganisme yang resisten terhadap dua atau lebih golongan antibiotik. Masalah klinis akibat resistensi dapat menyebabkan lamanya proses penyembuhan luka seperti pada luka sayat yang sering terjadi saat proses pembedahan di rumah sakit. Kontaminasi bakteri patogen menyebabkan infeksi yang ditandai dengan pembengkakan pada area kulit hingga terbentuknya nanah (pus). Penggunaan antibiotik sintetis yang berlebihan menyebabkan hipersensitivitas pada kulit dengan reaksi efek samping seperti alergi dan toksik sehingga diperlukan alternatif antibiotik baru. Pemanfaatan antibiotik alami lebih aman digunakan karena tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi tubuh.

Penelitian ini menggunakan salep dari kultur *Bacillus thuringiensis*, kemudian diaplikasikan pada luka sayat mencit yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* sebagai agen bakteri resisten. Bakteri *Bacillus thuringiensis* dipilih karena memiliki kemampuan mensintesis protein antibakteri yang disebut thuricin. Thuricin termasuk dalam kelompok antibiotik dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Senyawa ini termasuk ke dalam kelas bakteriosin yang dikenal memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang sempit sehingga efektif melawan jenis bakteri tertentu tanpa membahayakan mikroorganisme lainnya. Thuricin bekerja dengan cara mempengaruhi membran sel bakteri target. Kandungan protein antimikroba yang dihasilkan membantu dalam proses penyembuhan luka. Protein antimikroba mampu meningkatkan kadar heksosamin dan asam uronat sebagai matriks pembentuk kolagen. Cairan asam uronat menarik fibroblas dan menstimulasi sintesis kolagen sehingga proses perbaikan struktur jaringan kulit lebih cepat. Oleh karena itu, bakteri ini memiliki potensi sebagai agen antibakteri khususnya dalam menghambat pertumbuhan bakteri *multi drug resistance* penyebab infeksi pada luka. Penelitian ini dilakukan dengan mengamati parameter kepadatan kolagen, perubahan warna luka, pembengkakan luka, dan persentase penyembuhan luka, kemudian dilakukan tabulasi dan analisis terhadap data yang diperoleh.

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Pemberian salep *Bacillus thuringiensis* berpotensi secara signifikan dalam membantu proses perbaikan histopatologi jaringan kulit mencit (*Mus musculus* L., 1758) yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance*.
2. Semakin tinggi konsentrasi salep *Bacillus thuringiensis* yang digunakan akan semakin efektif dalam menyembuhkan luka sayat pada jaringan kulit mencit (*Mus musculus* L., 1758) yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance* berdasarkan parameter kepadatan kolagen, perubahan warna, pembengkakan luka, dan persentase penyembuhan luka.

II. TINJAUAN PUSTAKA

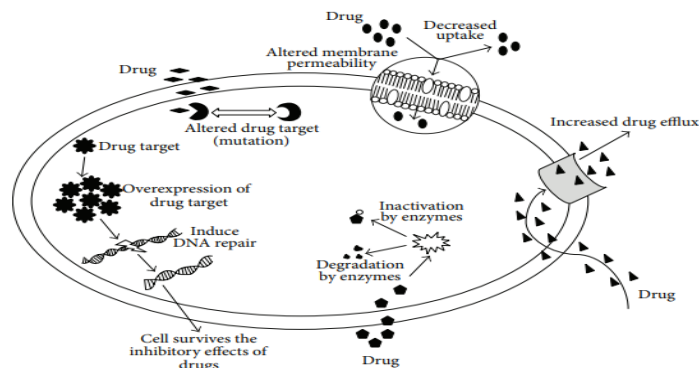
2.1 *Multi Drug Resistance* (MDR)

Multi drug resistance (MDR) merujuk pada kemampuan mikroorganisme, seperti bakteri, virus, atau parasit untuk bertahan terhadap berbagai obat yang biasanya efektif dalam mengobati infeksi. Mikroorganisme yang telah resisten terhadap lebih dari dua jenis antibiotik disebut sebagai organisme resistensi multi obat (MDRO) (Gultom *et al*, 2021). Menurut Estiningsih *et al*, (2016), *multi drug resistance* adalah suatu keadaan di mana bakteri resisten terhadap lebih dari 3 jenis antibiotik. MDR dapat disebabkan karena beberapa hal antara lain pemakaian antibiotik dengan dosis yang tidak tepat, kesalahan diagnostik penyakit dan identifikasi bakteri penyebab infeksi yang tidak tepat. Masalah resistensi MDR lebih umum terjadi antara spesies bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, dan *Enterococcus faecalis*. Resistensi juga terjadi pada bakteri Gram negatif terjadi seperti *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumonia* (Fadrian, 2023).

Menurut Tanwar *et al* (2014) berdasarkan resistensinya *multi drug resistance* diklasifikasikan menjadi 3 yaitu resistensi primer, resistensi klinis, dan resistensi sekunder. Resistensi primer terjadi karena adanya enzim pengurai yang dihasilkan mikroorganisme untuk menghentikan kerja antibiotik. Resistensi klinis merupakan keadaan dimana munculnya kembali infeksi karena gangguan fungsi kekebalan atau sistem imun inang. Resistensi sekunder atau resistensi yang didapat merupakan resistensi yang hanya terjadi pada suatu organisme setelah terpapar obat.

Berdasarkan *World Health Organization* (2021), bakteri *multi drug resistance* tergolong pada kelompok *critical-priority bacteria*. Kelompok *critical-priority bacteria* memiliki mekanisme resistensi terhadap antibiotik antara lain yaitu transfer gen resisten, produksi enzim, perubahan target kerja obat, mekanisme *efflux pump*, pembentukan biofilm, dan menurunkan permeabilitas membran (Meriyani *et al*, 2021). Mekanisme bakteri MDR dapat terjadi dengan melakukan mutasi gen target resisten sehingga menyebabkan adanya modifikasi pada tingkat molekuler dan fungsi sel. Strain bakteri resisten memiliki kemampuan dalam mengoksidasi atau mengurangi senyawa antimikroba (Tanwar *et al*, 2014).

Resistensi antibiotik beberapa bakteri juga terjadi karena adanya transfer gen resistensi melalui plasmid (Bharadwaj *et al*, 2022). Transfer gen oleh bakteri dapat dilakukan melalui tiga mekanisme yaitu transformasi, transduksi, dan konjugasi. Proses transformasi dilakukan bakteri dengan mengambil fragmen *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang dilepaskan ke lingkungan dan memasukkan fragmen tersebut ke dalam gen bakteri itu sendiri menyebabkan terjadinya perubahan sifat pada bakteri. Pada proses transduksi, transfer DNA bakteri terjadi dengan bantuan bakteriofage. Sedangkan, proses konjugasi terjadi karena adanya transfer DNA melalui kontak fisik langsung antara sel bakteri donor dan sel bakteri penerima. Materi genetik akan berpindah dari sel bakteri donor ke sel bakteri penerima melalui pili (Pang *et al*, 2019). Mekanisme terjadinya resistensi pada bakteri yang mengalami *multi drug resistance* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya MDR pada Bakteri Patogen (Tanwar *et al*, 2014)

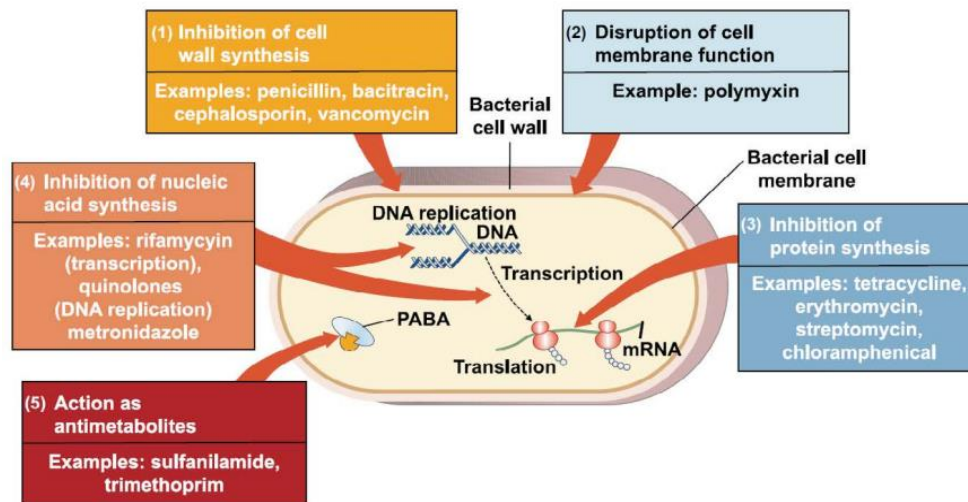
2.2 Antibakteri

Perkembangan obat anti-infeksi dan konsep kemoterapi dicetuskan oleh Paul Ehrlich dalam menangani *Treponema pallidum* yaitu agen penyebab sifilis (Fadrian, 2023). Antibakteri merupakan senyawa yang dapat mengganggu pertumbuhan bakteri atau bahkan membunuh bakteri dengan cara mengganggu metabolisme suatu bakteri tersebut (Kong *et al*, 2024). Antibiotik lebih efektif menghambat bakteri Gram positif karena dinding sel yang terdiri dari 90% peptidoglikan mampu mengikat senyawa polar dari zat antibakteri sehingga lebih memberi efek penghambat, berbeda dengan dinding sel bakteri Gram negatif yang lebih banyak mengandung lipid dan bersifat nonpolar yang sulit mengikat zat antibakteri. Senyawa antibakteri harus bersifat toksik dan selektif yaitu hanya dapat membunuh atau menghambat bakteri yang menyebabkan suatu penyakit tanpa bersifat beracun bagi penderitanya (Azkiyah, 2020).

Mekanisme kerja antibiotik secara umum yaitu dengan cara merusak dinding sel bakteri, menghambat kerja enzim, menghambat sintesis asam nukleat serta protein (Brooks *et al*, 2013). Dinding sel bakteri terdiri dari polipeptidoglikan yaitu suatu kompleks polimer mukopeptida (glikopeptida). Antibiotik bekerja dengan cara mendaur ulang dinding sel yang menyebabkan dinding sel lisis. Antibiotik yang termasuk dalam kelompok ini seperti beta-laktam (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem), basitrasin, dan vankomisin. Umumnya bersifat bakteriosidal yaitu mampu membunuh bakteri (Romo dan Quirós, 2019).

Sel bakteri mensintesis berbagai protein yang berlangsung di ribosom dengan bantuan mRNA dan tRNA. Antibiotik bekerja dengan cara memodifikasi atau menghambat sintesis protein, penghambatan ini terjadi melalui interaksi dengan ribosom bakteri. Antibiotik yang termasuk dalam kelompok ini misalnya aminoglikosid, kloramfenikol, tetrasiklin, makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), klindamisin, mupirosin, dan spektinomisin. Antibiotik ini bersifat bakteriostatik yaitu mampu menghambat pertumbuhan bakteri (Yang *et al*, 2018).

Antibiotik yang mampu menghambat enzim-enzim esensial dalam metabolisme folat, misalnya trimetoprim dan sulfonamide. Antibiotik yang bekerja dengan mempengaruhi sintesis atau metabolisme asam nukleat, misalnya kuinolon dan nitrofurantoin. Antibiotik yang dapat mempengaruhi permeabilitas membran sel bakteri, contohnya adalah polimiksin (Algammal, 2020) mekanisme kerja antibiotik dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme Kerja Antibiotik (Romo dan Quirós, 2019)

Berdasarkan spektrum kerjanya, antibiotik terbagi atas dua kelompok besar, yaitu antibiotik dengan aktivitas spektrum luas (*broad spectrum*) dan aktivitas spektrum sempit (*narrow spectrum*). Antibiotik spektrum luas (*broad spectrum*) bekerja terhadap lebih banyak bakteri yaitu bakteri Gram negatif maupun Gram positif, contohnya tetrasiklin dan kloramfenikol. Antibiotik spektrum sempit (*narrow spectrum*) bekerja terhadap beberapa jenis bakteri saja, contohnya penisilin hanya bekerja terhadap bakteri Gram positif (Romo dan Quirós, 2019).

2.3 Bakteri *Bacillus thuringiensis*

Bacillus thuringiensis pertama kali diisolasi oleh Ishiwata pada tahun 1902 dari ulat sutera dan diberi nama *Sotto disease bacillu*. Pada tahun 1909 Berliner menemukan

spora pada bakteri ini sehingga diberi nama *Bacillus thuringiensis* yang diambil dari nama propinsi Thuringia di Jerman. Strain *Bacillus thuringiensis* merupakan salah satu agensia hayati yang paling potensial karena memiliki mempunyai kemampuan membentuk badan inklusi parasporal dikenal dengan δ -endotoksin (Karya dan Wisnu, 2021).

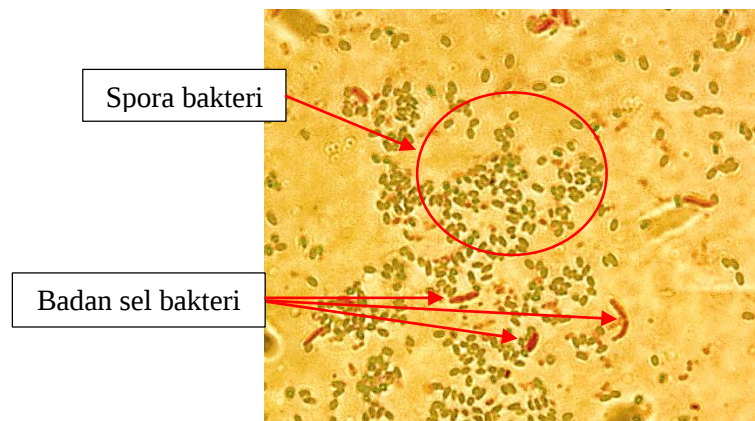
2.3.1 Klasifikasi *Bacillus thuringiensis*

Terdapat kurang lebih 34 subspecies yang dikenal dengan serotype atau varietas dari *Bacillus thuringiensis* (Prameswari, 2016). Klasifikasi bakteri *Bacillus thuringiensis* (Bergey *et al*, 1994) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Bacteriae
Phylum	: Firmicutes
Class	: Bacilli
Order	: Bacillales
Family	: Bacillaceae
Genus	: <i>Bacillus</i>
Species	: <i>Bacillus thuringiensis</i>

2.3.2 Morfologi *Bacillus thuringiensis*

Bacillus thuringiensis merupakan bakteri Gram positif yang memiliki sel vegetatif berbentuk batang dengan ukuran lebar 1.0-1.2 μm dan panjang 3-5 μm . Bakteri *Bacillus thuringiensis* dapat membentuk suatu rantai yang terdiri dari 5-6 sel, serta memiliki flagella. Spora *Bacillus thuringiensis* berbentuk oval, letaknya subterminal, berwarna hijau kebiruan, dan berukuran 1.0-1.3 μm . Spora mengandung asam dipikolinik dan terbentuk dengan cepat pada suhu 35-37°C. Suhu optimum untuk pertumbuhan *Bacillus thuringiensis* berkisar antara 10-50°C (Rabinovitch *et al*, 2017). Morfologi *Bacillus thuringiensis* dapat dilihat pada Gambar 3.

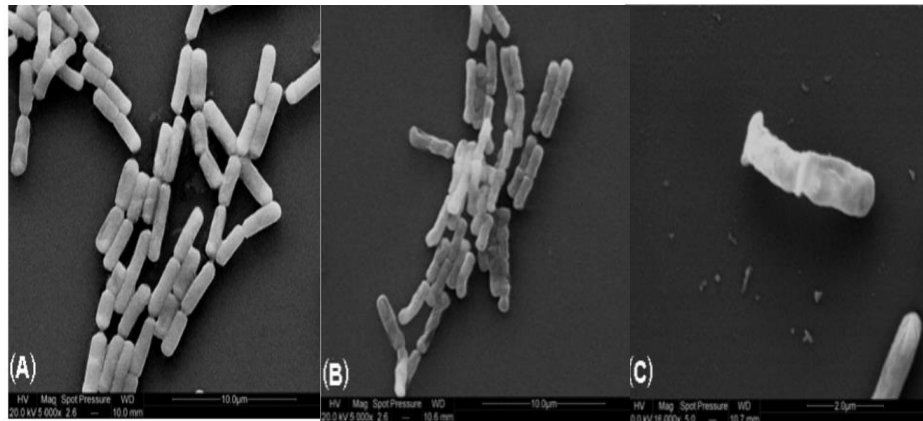


Gambar 3. Morfologi bakteri *Bacillus thuringiensis* (Dokumentasi Pribadi)

2.3.3 Bakteriosin

Bakteriosin yang merupakan peptida antimikroba disintesis melalui ribosom, sehingga menghasilkan metabolik yang spesifik. Sejauh ini terdapat 18 bakteriosin yang disintesis oleh berbagai strain *B. thuringiensis*. Bakteriosin yang diproduksi oleh *B.thuringiensis* menunjukkan adanya aktivitas antimikroba yang kuat. Bakteriosin menghambat bakteri patogen dengan mengganggu integritas membran sel, menyebabkan lisis sel dan kematian sel terutama terhadap bakteri Gram positif (Salazar *et al*, 2016). Mekanisme kerja lainnya yaitu dengan mengganggu membran sitoplasma bakteri sensitif, membentuk pori-pori yang menyebabkan depolarisasi membran sel (Wang *et al*, 2014).

Menurut Chehimi *et al*, 2014 thuricin yang tersusun dari peptida amfifilik kationik (12 hingga 40 asam amino). Thuricin yang mengganggu membran sel menyebabkan kerusakan membran. Konsentrasi thuricin yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan yang parah, sehingga sel akan kehilangan integritas membran dan morfologinya dan akhirnya sel menjadi runtuh, datar, dan kosong seperti pada gambar 4.



Gambar 4. Pengaruh Thuricin terhadap Integritas Membran Sel dengan *Scanning Electron Microscopy* (A) Sel Kontrol; (B) dan (C) Sel yang Berinteraksi dengan Thuricin (Chemini *et al*, 2014)

Menurut Salazar *et al*, (2016) menemukan beberapa bakteriosin pada bakteri *B. thuringiensis* memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang berbeda seperti berikut:

- a. **Thuricin CD** merupakan jenis thuricin dihasilkan oleh bakteri *Bacillus thuringiensis* yang paling terkenal dengan aktivitas spesifik melawan bakteri *Clostridium difficile* yang menginfeksi usus besar.
- b. **Thuricin 7** dihasilkan oleh *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, dikenal karena aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif.
- c. **Thuricin S** ditemukan pada beberapa strain *B.thuringiensis* yang memiliki sifat antibakteri dan berpotensi dalam aplikasi medis, sejumlah besar bakteri patogen Gram negatif seperti *Salmonella enterica* subsp. *enterica* dan *P. aeruginosa*.
- d. **Thurincin H** menghambat pertumbuhan *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria innocua* dan *Listeria ivanovii* yaitu bakteri yang menginfeksi hewan dan manusia.
- e. **Bacthuricin** merupakan satu-satunya bakteriosin yang diproduksi oleh *Bacillus thuringiensis* yang menunjukkan aktivitas melawan *Klebsiella pneumonia*.

- f. **Thuricin 17** merupakan peptida ini diisolasi dari bakteri *Bacillus thuringiensis* yang menunjukkan aktivitas terhadap *Escherichia coli*.
- g. **Entomocin 110** telah terbukti menghambat bakteri Gram positif, termasuk *Listeria monocytogenes*, dan spesies *Bacillus* lainnya.
- h. **Entomocin 9** menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* dan jamur.
- i. **Thuricin 439** dihasilkan oleh *Bacillus thuringiensis* strain B439. Bakteriosin ini dapat digunakan untuk mengendalikan *Bacillus cereus* yang dapat menyebabkan diare dan muntah.
- j. **Bt-BLIS** merupakan produk bakteriosin yang dihasilkan oleh strain *Bacillus thuringiensis* di Meksiko. BLIS telah terbukti efektif melawan bakteri Gram positif dan Gram negatif.

2.4 Mencit (*Mus musculus* L., 1758)

Mencit sebagai hewan percobaan digunakan untuk memahami dan mempelajari pengujian dalam bidang terapi dan patofisiologi (Yehya, 2019).

2.4.1 Klasifikasi Mencit

Menurut Gruneberg (1943) mencit dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Class	: Mamalia
Order	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Species	: <i>Mus musculus</i> Linnaeus, 1758

2.4.2 Morfologi Mencit

Mencit memiliki ciri-ciri khusus seperti ukuran yang relatif kecil dengan panjang tubuh 7 hingga 10 cm, tidak termasuk panjang ekor. Moncongnya memiliki bentuk segitiga dengan kumis yang panjang (Sri *et al*, 2018). Rambutnya

berwarna putih atau keabuan dengan warna perut sedikit lebih pucat. Mencit sangat aktif pada malam hari sehingga termasuk golongan hewan nokturnal (Rejeki *et al*, 2018). Ciri-ciri lain mencit secara umum adalah tekstur rambut lembut dan halus, bentuk badan silindris agak membesar ke belakang, mata berwarna merah, dan ekor merah muda. Mencit memiliki lima jari yang masing-masing dilengkapi dengan cakar, memiliki satu pasang gigi seri pada rahang atas, tidak memiliki gigi taring, testes abdominal, dan memiliki plasenta tipe *discoidal* (Nugroho, 2018). Mencit memiliki kemampuan untuk bertahan hidup selama 1 sampai 3 tahun. Berat mencit jantan dewasa bisa mencapai 20-40 gram, sementara betina memiliki berat antara 18-35 gram. Mencit dapat hidup pada suhu 30°C. Morfologi mencit dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Morfologi Mencit (Dokumentasi Pribadi)

2.5 Luka

Luka dapat diartikan sebagai kondisi dimana terputusnya jaringan akibat substansi jaringan yang rusak atau hilang sehingga dapat menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit dan kerusakan jaringan lainnya pada kulit (Djuddawi, 2019). Bentuk dari luka berbeda-beda tergantung penyebabnya, ada yang terbuka dan tertutup. Luka tertutup dibagi menjadi tiga yaitu luka kontusi, hematoma dan luka tekan. Luka terbuka dibagi berdasarkan obyek penyebab luka antara lain luka sayat, luka insisi, luka laserasi, luka abrasi, luka tusuk, luka penetrasi, dan luka tembak

(Alphama dan Suhaymi, 2021). Pada luka sayat sebagian besar disebabkan oleh benda-benda tajam (Januarti *et al*, 2022).

2.5.1 Proses Penyembuhan Luka

Terdapat empat fase yang saling berhubungan dalam penyembuhan luka yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Uchiyama *et al*, 2021). Fase-fase penyembuhan luka secara berurutan, yaitu:

1. Fase Hemostasis (0-beberapa jam pasca luka)

Fase hemostasis saat terjadinya luka bertujuan untuk mengurangi kehilangan darah yang dapat mengakibatkan hipoksia, peningkatan glikolisis, dan perubahan pH. Bekuan darah yang terbentuk akan mengisi dasar luka dan berfungsi sebagai matriks sementara yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk migrasi sel (Landén *et al*, 2016). Sekitar 5-10 menit pasca konstiksi, pembuluh darah akan mengalami vasodilatasi sehingga trombosit dan leukosit akan bermigrasi ke matriks sementara. Selanjutnya, trombosit mengalami degranulasi dan kaskade komplemen akan diaktifkan yang akan merangsang sel-sel inflamasi dan membunuh bakteri. Berbagai sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan akan dilepaskan ke dalam luka untuk memediasi mulainya fase inflamasi (Waasdorp *et al*, 2021).

2. Fase Inflamasi (1-3 hari pasca luka)

Fase inflamasi bertujuan untuk menghilangkan debris dari area luka dan mencegah infeksi (Landén *et al*, 2016). Sistem imun bawaan, neutrofil, dan monosit akan bermigrasi ke area luka pada fase ini. Neutrofil, monosit, makrofag, sel mast, dan sel T akan memasuki dasar luka sebagai respons terhadap gradien kemokin dan mendorong respons imun terhadap patogen. Sel neutrofil biasanya akan bertahan selama 2-5 hari jika luka tidak terinfeksi. Sel neutrofil melakukan

fagositosis dan memproduksi sitokin. Sekitar 3 hari pasca luka, monosit dikumpulkan dan berdiferensiasi menjadi makrofag untuk mendukung penyembuhan. Makrofag berperan penting dalam memfasilitasi transisi fase inflamasi-proliferasi selama penyembuhan luka (Waasdorp *et al*, 2021).

3. Fase Proliferasi (4-21 hari pasca luka)

Fase proliferasi terjadi beberapa jam hingga beberapa hari pasca luka. Sel endotel, fibroblas, dan epitel akan bermigrasi ke dasar luka. Fase proliferasi bertujuan untuk menutup luka dengan re-epitelisasi, perbaikan jaringan pembuluh darah, dan pembentukan jaringan granulasi (Waasdorp *et al*, 2021). Selama beberapa jam hingga 1 hari pasca luka, sel keratinosit akan bermigrasi ke area tepi luka.

Selanjutnya, sel keratinosit akan berproliferasi pada lapisan basal tepi luka dan sel induk epitel yang berasal dari folikel rambut atau kelenjar keringat mulai berproliferasi sekitar 2-3 hari pasca luka. Re-epitelisasi dapat dirangsang oleh berbagai sinyal terkait luka, misalnya nitrat oksida yang disintesis oleh makrofag, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh berbagai jenis sel pada luka (Ricardo, 2024).

4. Fase *Remodelling* (21 hari-1 tahun pasca luka)

Setelah luka ditutupi oleh jaringan epitelium yang baru dan keseimbangan mikroflora tercapai maka inflamasi akan dihentikan oleh sitokin anti-inflamasi. Fase *remodeling* dimulai pada akhir perkembangan jaringan granulasi. Fase *remodeling* terakhir dari penyembuhan luka memerlukan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan (Landén *et al*, 2016).

2.6 Bakteri *Staphylococcus aureus*

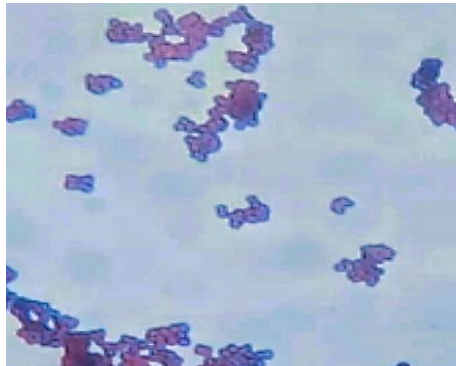
2.6.1 Klasifikasi *Staphylococcus aureus*

Menurut Bergey *et al*, (1994) bakteri *Staphylococcus aureus* dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Bacteriae
Phylum	: Firmicutes
Class	: Bacilli
Ordo	: Lactobacillales
Family	: Staphylococcaceae
Genus	: <i>Staphylococcus</i>
Species	: <i>Staphylococcus aureus</i>

2.6.2 Morfologi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri berbentuk bulat, bergerombol seperti susunan buah anggur koloni berwarna abu-abu hingga kuning tua, koagulase positif, berdiameter 0.8-1.2 μm , mudah tumbuh pada media pertumbuhan dalam keadaan aerob, tidak berspora, dan tidak bergerak. Bakteri ini tumbuh pada suhu optimum 37°C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada suhu kamar (20-25°C). Bakteri *S. aureus* merupakan bakteri Gram positif. Warna ungu disebabkan karena bakteri mempertahankan warna pertama yaitu kristal violet. *S. aureus* menghasilkan enzim katalase yang mampu menghidrolisis hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air (H_2O) dan gelembung gas (O_2) (Arif, 2017). Morfologi bakteri *Staphylococcus aureus* dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Morfologi Bakteri *Staphylococcus aureus* (Dokumentasi Pribadi)

2.6.3 Resistensi *Staphylococcus aureus*

Bakteri *Staphylococcus aureus* sering mengalami resisten terhadap metisilin yang dikenal sebagai *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). *Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus* sering dijumpai pada luka bernanah yang mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta biaya pengobatan yang meningkat (Alphama dan Suhaymi, 2021). Proses infeksi *Staphylococcus aureus* terdapat lima tahap yaitu, (1) kolonisasi, (2) infeksi lokal, (3) penyebaran sistemik dan/atau sepsis, (4) infeksi metastatik dan (5) toksinosis. *S. aureus* memiliki sejumlah faktor virulensi seperti membantu adhesi ke sel inang, menghancurkan kekebalan atau imun inang, menginvasi jaringan, menyebabkan sepsis dan menimbulkan sindrom yang dimediasi oleh toksin (Gnanamani *et al*, 2017).

Mekanisme resistensi dan pertahanan *S. aureus* terhadap antibiotik yaitu dengan membentuk biofilm. Biofilm dibentuk dengan zat polimer ekstraseluler yang terdiri dari air, polisakarida, protein, asam nukleat, nutrisi, lipid dan metabolit lainnya (Pang *et al*, 2019). Polisakarida berperan dalam memberikan bentuk dan dukungan struktural pada biofilm (Sharma *et al*, 2016). Terdapat tiga eksopolisakarida utama pada biofilm, yaitu 1) Polimer β -1,6-N-asetil-D-glukosamin (PGA) yang membantu pembentukan biofilm dengan mediasi adhesi sel ke sel dan keterikatan pada permukaan atau sebagai perekat yang

menstabilkan biofilm; 2) Selulosa berperan dalam membentuk biofilm menjadi kaku; 3) Asam kolanat berperan dalam membentuk kapsul di sekitar sel dan melindungi sel dari lingkungan yang ekstrim, tahan terhadap antibiotik, dan racun lingkungan lainnya (Vázquez *et al*, 2020).

2.7 Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

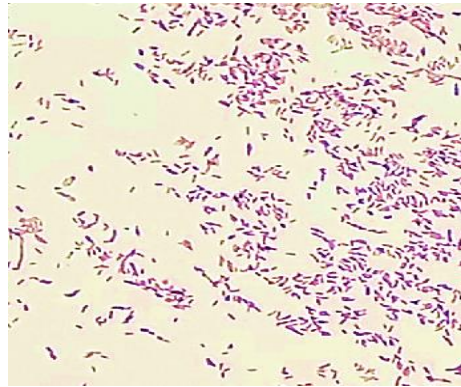
2.7.1 Klasifikasi *Pseudomonas aeruginosa*

Klasifikasi bakteri *Pseudomonas aeruginosa* adalah sebagai berikut (Bergey *et al*, 1994):

Kingdom	: Bacteriae
Phylum	: Proteobacteria
Class	: Gammaproteobacteria
Order	: Pseudomonales
Family	: Pseudomadaceae
Genus	: <i>Pseudomonas</i>
Spesies	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

2.7.2 Morfologi *Pseudomonas aeruginosa*

Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* merupakan bakteri Gram negatif berbentuk basil atau kokus, bersifat aerob obligat dan motil mempunyai flagel polar (Suyono dan Salahudin, 2011 dalam Puspitasari *et al*, 2023). *P. aeruginosa* mempunyai ciri khas bergerak dan berbentuk batang lurus atau lengkung, berukuran sekitar 0.6 x 2 µm, tidak mempunyai spora, tidak mempunyai selubung (*sheath*). Umumnya mempunyai flagel polar, tetapi kadang-kadang terdapat 2-3 flagel. Bakteri *P. aeruginosa* terlihat sebagai bakteri tunggal, berpasangan, dan terkadang membentuk rantai yang pendek (Putri, 2016). Morfologi *P. aeruginosa* dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Morfologi Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (Dokumentasi Pribadi)

2.7.3 Resistensi *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa merupakan suatu bakteri yang bersifat oportunistik, yaitu memanfaatkan kerusakan pada mekanisme pertahanan inang untuk memulai suatu infeksi seperti keadaan setelah luka bakar dan proses pembedahan (Li *et al*, 2019). Proses transmisi bakteri *P. aeruginosa* dapat melalui air, udara, bahkan alat-alat rumah sakit yang tidak steril (Hutabarat dan Silalahi, 2017). Beberapa *multi drug resistance* (MDR) terhadap bakteri *P. aeruginosa* adalah sefotaksim (90%), seftriakson (85%), gentamisin (71.89%), tobramisin (70.07%), siprofloksasin (35%), levofloksasin (32%), imipenem (20.8%) (Dharmayanti dan Sukmara, 2019).

Strain resisten bakteri ini mempunyai pili untuk melekat pada permukaan sel terhadap fagositosis. *P. aeruginosa* mempunyai pili (fimbriae) menjulur dari permukaan sel dan membantu perlekatan pada sel epitel inang (Pachori *et al*, 2019). Bakteri dapat memodifikasi membran luar atau dinding sel bakteri dengan menurunkan permeabilitasnya sehingga menimbulkan resistensi. Rendahnya permeabilitas akan mengurangi penyerapan ke dalam sel dan menyulitkan antibiotik menembus masuk ke dalam sel bakteri (Türkel *et al*, 2018).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari-April 2025 di Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Zoologi, dan Unit Pemeliharaan Hewan Uji, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan

Pada penelitian ini digunakan beberapa peralatan dan bahan. Alat-alat yang digunakan seperti *autoclave* untuk sterilisasi, *Biological safety cabinet* untuk isolasi bakteri, mikropipet, pipet volumetri, jarum ose, erlenmeyer, gelas ukur, *Beaker glass*, *hotplate stirrer*, bunsen, *scalpel*, alat cukur, *cotton bud*, plastik wrap, *aluminium foil*, gunting, kotak kandang mencit, wadah pakan dan botol minum untuk mencit digunakan dalam kegiatan perlakuan dan pembuatan luka sayat mencit. Mikroskop binokuler digunakan untuk proses pengamatan preparat histopatologi kulit mencit.

Bahan-bahan yang digunakan penelitian ini adalah isolat murni bakteri *Bacillus thuringiensis*. Isolat bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* sebagai bakteri patogen. Aquades, media Nutrient Agar dan Nutrient Broth sebagai media peremajaan bakteri MDR, media Mueller Hinton Agar (MHA) sebagai media uji antagonis, media T3 untuk peremajaan dan sporulasi bakteri *B. thuringiensis*. Kertas cakram ukuran 5 mm untuk uji difusi cakram. Hewan uji yang digunakan yaitu mencit jantan dengan umur 8-12 minggu dengan berat tubuh 25-35 gram. *Cream lidocain* dan klorofom untuk proses anestesi dan pembiusan, salep antibiotik aminoglikosida (*gentamicin sulfate* 0.1 %) sebagai salep kontrol positif.

Alkohol 70 % untuk membersihkan luka dan bagian yang akan diberi perlakuan sayat. *Vaseline album* sebagai basis salep dan *adepts lanae* sebagai bahan untuk mempercepat penyerapan salep. *Neutral buffer formalin* 10%, pewarna *Hematoxylin-Eosin*, *Xylene* dan parafin untuk membuat preparat histopatologi kulit mencit.

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Bakteri yang digunakan yaitu *B. thuringiensis* koleksi Laboratorium Mikrobiologi FMIPA, Universitas Lampung. Terdapat tiga strain isolat bakteri *Bacillus thuringiensis* terpilih dengan kode Bt1, Bt3, dan Bt7. Penelitian ini menggunakan isolat bakteri patogen yang mengalami *multi drug resistance* yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* koleksi Laboratorium Mikrobiologi FMIPA, Universitas Lampung. Parameter yang diukur dalam penelitian ini adalah konsentrasi salep bakteri *Bacillus thuringiensis* yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri MDR dan hasil penyembuhan luka pada kulit mencit berdasarkan pengamatan kepadatan kolagen, perubahan warna luka, pembengkakan luka, dan persentase penyembuhan luka. Terdapat 6 perlakuan uji yang diulang sebanyak tiga kali. Metode pengujian untuk setiap perlakuan menggunakan 3 ekor mencit sehingga total mencit yang diperlukan sebanyak 39 ekor dengan berat tubuh 20 -25 gram.

Penelitian diawali dengan melakukan uji pendahuluan secara in vitro dengan menguji tujuh strain bakteri *B. thuringiensis* dengan kode isolat yaitu Bt1, Bt2, Bt3, Bt4, Bt5, Bt6, dan Bt7. Uji pendahuluan dilakukan dengan uji antagonis metode difusi cakram *Kirby-Bauer* menggunakan teknik *swab spread*. Media yang digunakan yaitu media Mueller Hinton Agar. Ketujuh isolat bakteri diujikan terhadap bakteri patogen *S. aureus* dan *P. aeruginosa*. Uji antagonis terhadap bakteri *S. aureus* dilakukan dengan cara menginokulasi bakteri *S. aureus* menggunakan *cotton swab* steril yang dicelupkan kedalam suspensi bakteri *S. aureus* dengan kepadatan sel 10^5 cfu/ml. Selanjutnya dengan teknik *swab spread* diratakan ke seluruh permukaan media Mueller Hinton Agar. Selanjutnya, diletakan kertas cakram yang berdiameter 5 mm ke atas permukaan media MHA yang sudah terdapat bakteri *S. aureus*. Sebanyak

100 µl diambil suspensi bakteri *B. thuringiensis* kode Bt1 menggunakan mikropipet, kemudian ditetesi keatas kertas cakram. Hal yang sama juga dilakukan pada strain *B. thuringiensis* lainnya (kode Bt2, Bt3, Bt4, Bt5, Bt6, dan Bt7). Kontrol positif uji antagonis menggunakan salep aminoglikosida yang dilarutkan dengan aquades steril (perbandingan volume 1:10) dengan cara ditetesi keatas kertas cakram sebanyak 100 µl, sedangkan untuk kontrol negatif menggunakan aquades steril. Inkubasi dilakukan selama 24- 72 jam pada suhu 37°C, hasil uji ditunjukkan dengan terbentuknya zona hambat pada media MHA. Masing-masing strain *B. thuringiensis* diamati aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dengan diukur diameter zona hambatnya.

Tahapan selanjutnya yaitu seleksi strain *B. thuringiensis* yang memiliki kemampuan antibakteri terbaik dengan diamati diameter zona hambat yang paling besar dan aktivitas antibakteri paling kuat. Kandidat strain *B. thuringiensis* yang telah dipilih akan diuji lanjut secara in vivo yang diaplikasikan pada luka sayat kulit mencit. Uji pendahuluan bakteri *B. thuringiensis* terhadap bakteri *P. aeruginosa* dilakukan dengan cara yang sama seperti pada uji antagonis terhadap bakteri *S. aureus*. Strain *B. thuringiensis* yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* yaitu Bt1 dan Bt7, sedangkan strain *B. thuringiensis* yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *P. aeruginosa* yaitu Bt3. Tata letak percobaan dan setiap perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Tata Letak Percobaan

K-U2	SBt3bU1	SBt1bU2	K+U2	SBt3aU1	SBt1aU3	SBt3aU3	SBt7aU1	K ₀ U1
K ₀ U3	SBt7aU3	SBt1aU1	SBt2bU2	K-U1	SBt7bU3	SBt7bU1	K+U3	SBt1aU2
SBt1bU1	K+U1	K ₀ U2	SBt1bU3	SBt7bU2	SBt3aU2	K-U3	SBt3bU3	SBt7aU2

Keterangan

SBt1a = Salep Bt1 konsentrasi 5%
 SBt1b = Salep Bt1 konsentrasi 10%
 SBt3a = Salep Bt3 konsentrasi 5%
 SBt3b = Salep Bt3 konsentrasi 10%
 SBt 7a= Salep Bt7 konsentrasi 5%

SBt 7b = Salep Bt7 konsentrasi 10%
 U = Pengulangan
 K₀ = Kontrol tanpa perlakuan
 K+ = Kontrol positif
 K- = Kontrol negatif

Tabel 2. Perlakuan Konsentrasi Salep Isolat *Bacillus thuringiensis*

No	Perlakuan	Uraian	Keterangan
1	K ₀	Mencit dilukai dan diperlakukan dalam keadaan normal	Kontrol Normal
2	K ⁺	Mencit dilukai dan diberikan salep aminoglikosida + bakteri <i>S. aureus</i> atau <i>P. aeruginosa</i>	Kontrol Positif
3	K ⁻	Mencit dilukai + bakteri <i>S. aureus</i> atau <i>P. aeruginosa</i>	Kontrol Negatif
4	P1	Mencit dilukai dan diberikan salep Bt1 5% + <i>S. aureus</i>	Perlakuan
5	P2	Mencit dilukai dan diberikan salep Bt1 10% + <i>S. aureus</i>	Perlakuan
6	P3	Mencit dilukai dan diberikan salep Bt3 5% + <i>S. aureus</i>	Perlakuan
7	P4	Mencit dilukai dan diberikan salep Bt3 10% + <i>S. aureus</i>	Perlakuan
8	P5	Mencit dilukai dan diberikan salep Bt7 5% + <i>P. aeruginosa</i>	Perlakuan
9	P6	Mencit dilukai dan diberikan salep Bt7 10% + <i>P. aeruginosa</i>	Perlakuan

Keterangan:

K₀ = Kontrol normal tanpa perlakuan

K⁺ = Kontrol positif dengan salep aminoglikosida (*gentamicin sulfate* 0.1 %)

K⁻ = Kontrol negatif tanpa pemberian salep

P1 = Pemberian salep Bt1 dengan konsentrasi 5%

P2 = Pemberian salep Bt1 dengan konsentrasi 10%

P3 = Pemberian salep Bt3 dengan konsentrasi 5%

P4 = Pemberian salep Bt3 dengan konsentrasi 10%

P5 = Pemberian salep Bt7 dengan konsentrasi 5%

P6 = Pemberian salep Bt7 dengan konsentrasi 10%

3.4 Prosedur Kerja

Prosedur kerja yang akan dilakukan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.4.1 Sterilisasi Alat

Alat-alat yang akan digunakan disterilisasi terlebih dahulu, alat-alat gelas disterilisasi menggunakan *autoclave* pada suhu 121°C selama 15 menit.

Sedangkan, jarum ose dan pinset disterilkan dengan cara dibakar di atas api bunsen langsung (Zahara, 2024).

3.4.2 Pembuatan Media T3

Media pertumbuhan yang digunakan untuk subkultur atau peremajaan isolat *Bacillus thuringiensis* adalah media T3. Media T3 juga digunakan sebagai

media sporulasi. Media T3 dalam 1000 ml mengandung 3 g tripton, 2 g triptosa, 1.5 g *yeast extract*, 0.005 g MnCl_2 , 6 g NaH_2PO_4 , dan 7.1 g Na_2HPO_4 (Hassan *et al*, 2021). Selanjutnya, media T3 dipanaskan dan dihomogenkan menggunakan *hotplate stirrer* hingga mendidih. Media yang telah mendidih kemudian disterilisasi menggunakan *autoclave* selama 15 menit pada suhu 121°C dengan tekanan 1 atm. Media T3 yang digunakan sebagai media peremajaan dan sporulasi dimasukkan ke dalam erlenmeyer lalu disterilisasi dan siap digunakan (Zahara, 2024).

3.4.3 Subkultur Isolat *Bacillus thuringiensis*

Isolat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Bacillus thuringiensis* yang merupakan koleksi Laboratorium Mikrobiologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Subkultur isolat *Bacillus thuringiensis* dilakukan dengan cara diambil satu ose isolat bakteri dan dimurnikan dengan metode *streak* pada tabung reaksi menggunakan media T3 agar lalu diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37°C di inkubator (Zahara, 2024).

3.4.4 Pembuatan Suspensi Bakteri *Bacillus thuringiensis* dan Bakteri MDR

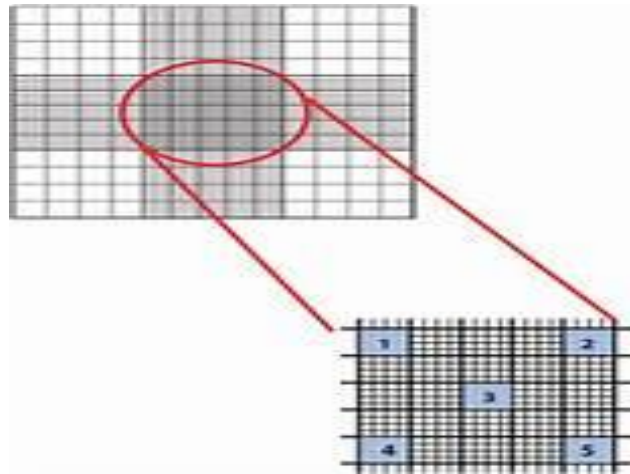
Isolat bakteri *Bacillus thuringiensis* yang sudah dilakukan subkultur diambil sebanyak 1 ose. Kemudian, diinokulasikan pada 100 ml medium T3 cair dalam erlenmeyer dan diinkubasi selama 72 jam di atas *orbital shaker* pada suhu ruang dan memastikan terbentuknya kristal protein (Indra, 2023). Selanjutnya, dilakukan perhitungan kepadatan sel kultur *Bacillus thuringiensis* dengan *haemocytometer* dan mikroskop binokuler. Suspensi bakteri *Bacillus thuringiensis* dibuat dengan kerapatan spora 10^7 sel/ml. Bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa* diambil sebanyak satu ose, lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang sudah diisi dengan media Nutrient Broth sebanyak 6 ml dan dihomogenkan. Selanjutnya, diinkubasi menggunakan *shaker incubator* selama 24 jam. Penentuan kepadatan sel dengan cara suspensi bakteri dari perlakuan diambil sebanyak 1 ml, kemudian dengan menggunakan *haemocytometer* yang telah ditetesi suspensi tersebut, dan dihitung kepadatan selnya di bawah

mikroskop binokuler (Rohmah dan Alif, 2021). Kotak hitung *haemocytometer* dapat dilihat pada Gambar 8. Kepadatan sel dihitung dengan menggunakan rumus dan Riyatno (1989) sebagai berikut:

$$C = \frac{t \times d}{(n \times 0,25)} \times 10^6$$

Keterangan:

- C = Kepadatan spora/ ml larutan.
- t = Jumlah total spora dalam kotak sampel yang diamati.
- n = Jumlah kotak sampel (5 kotak besar x 16 kotak kecil).
- 0,25 = Faktor koreksi penggunaan kotak sampel skala kecil pada *haemocytometer*
- d = Faktor pengenceran bila harus diencerkan (d=1 berarti tidak diencerkan; d=10 berarti diencerkan 1:10)
- 10^6 = Standar kepadatan spora yang baik dilansir dari Ditjen Perkebunan, Kementerian Pertanian pada tahun 2014 (Iftaqul, 2017)

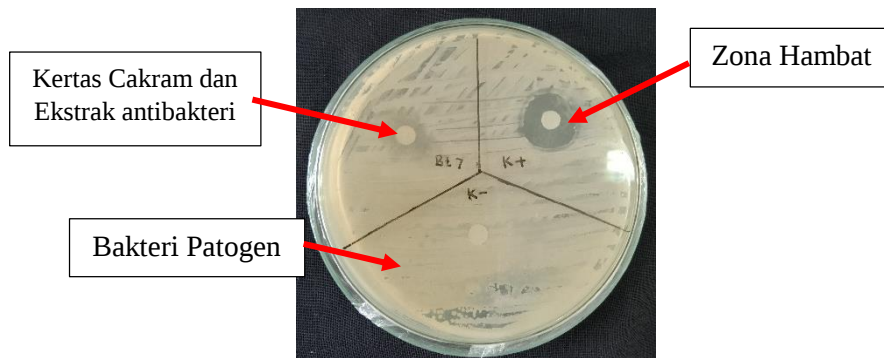


Gambar 8. Kotak Hitung *Haemocytometer* (Theßeling *et al*, 2019)

3.4.5 Uji Antagonis Terhadap Bakteri *Multi Drug Resistance*

Pengujian antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode uji difusi cakram Kirby-Bauer menggunakan kertas cakram. Bakteri uji MDR (*Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*) dibiakkan terlebih dahulu menggunakan media Nutrient Agar. Bakteri uji MDR dan Bakteri *B. thuringiensis*

ditanggihkan menggunakan NaCl 0.9% dengan kondisi standar Mc Farland. Bakteri *B.thuringiensis* diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam (Abdillah *et al*, 2024). Suspensi bakteri uji *S. aureus* dan *P. aeruginosa* diambil menggunakan *cotton bud* steril dan diusap pada permukaan media Mueller Hinton Agar. Setiap kertas cakram steril diteteskan dengan 100 µL suspensi bakteri *B. thuringiensis* pada permukaan media Mueller Hinton Agar, kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Hasil positif uji antagonis antibakteri menunjukkan pembentukan diameter zona penghambatan di sekitar kertas cakram.



Gambar 9. Uji Antagonis Menggunakan Kertas Cakram (Dokumentasi Pribadi)

Keterangan :

Bt7 = Isolat uji yang memiliki aktivitas antibakteri

K+ = Kontrol positif (antibiotik)

K- = Kontrol negatif (aquades)

Kategori aktivitas antibakteri menurut Gutiérrez *et al*, (2019) berdasarkan diameter zona dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Kategori Aktivitas Antibakteri

No	Kategori	Diameter zona hambat
1.	Kuat	> 20 mm
2.	Sedang	2.5 -20 mm
3.	Lemah	< 2.5 mm

3.4.6 Pembuatan Salep

Pembuatan sediaan salep *Bacillus thuringiensis* dibuat dalam 2 formula sediaan dengan variasi konsentrasi zat aktif yaitu 5% dan 10% dengan formulasi sebanyak 50 gram berdasarkan metode Kurnia *et al*, (2024) yang dimodifikasi. Formula standar dasar salep dibuat menurut Djumaati (2018) yaitu *Adeps lanae* 15 gram dan *Vaseline album* 85 gram. Pembuatan salep dilakukan dengan cara mencampurkan hasil suspensi bakteri *Bacillus thuringiensis* dengan basis salep dengan rumus sebagai berikut (Kusumawardhani *et al*, 2015):

$$L = \frac{a}{b} \times 100 \%$$

Keterangan:

- L= Konsentrasi suspensi bakteri (%)
- a = Suspensi bakteri (g)
- b = Jumlah *Vaseline* + *Adeps lanae* (g)

Tabel 4. Formula Salep dari Bakteri *Bacillus thuringiensis* (Djumaati, 2018)

Jenis	Bahan		
	basis	5%	10%
<i>Adeps lanae</i>	7,5 g	7,125 g	6,75 g
<i>Vaseline album</i>	42,5 g	40,375 g	38,25 g
Suspensi <i>Bacillus thuringiensis</i>	0 g	2,5 g	5 g
Total salep	50 g	50 g	50 g

3.4.7 Aplikasi Bakteri *Bacillus thuringiensis*

a. Aklimatisasi Hewan Percobaan

Hewan percobaan yaitu mencit berumur 8-12 minggu dengan berat tubuh 20-25 gram. Mencit terlebih dahulu diadaptasikan selama tujuh hari di dalam kandang plastik dengan penutup kawat dan dilapisi sekam yang diganti tiga hari sekali. Hal ini bertujuan agar mencit terbiasa dengan kondisi kandang barunya. Selama perlakuan, mencit diberikan ransum berupa pakan standar BRAVO-512.

b. Pemberian Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus* L., 1758)

Sebelum dilakukan pembuatan luka mencit dibius menggunakan kloroform hingga pingsan. Kemudian, dilanjutkan tindakan anestesi dengan menggunakan *cream lidocain* yang diolesi pada punggung mencit. Mencit yang sudah dianestesi diletakkan secara tengkurap di atas meja bedah. Kemudian, dilakukan pencukuran rambut mencit di daerah punggung sampai licin menggunakan alat cukur steril. Kemudian, dibersihkan menggunakan alkohol 70%, dibuat luka sayat menggunakan *scalpel* dengan panjang $\pm 1,5$ cm dengan kedalaman ± 2 mm, hingga mencapai subkutan. Selanjutnya, luka sayat dibersihkan dengan dialiri aquades sampai pendarahan berhenti. Proses pemberian luka sayat pada mencit dilakukan berdasarkan metode Sembiring *et al*, (2021).

c. Pemberian Bakteri MDR Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus* L., 1758)

Pemberian bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* untuk menginfeksi luka sayat mencit, dilakukan ketika mencit telah dibuat luka. Suspensi bakteri dengan kepadatan sel 10^5 cfu/ ml, kemudian *cotton swab* steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri sebanyak 1-3 kali, lalu dioleskan langsung pada daerah sekitar luka pada hari ke-0 setelah dilakukan pembuatan luka sayat (Aponno *et al*, 2014).

d. Pemberian Perlakuan pada Setiap Kelompok Luka Sayat Mencit (*Mus musculus* L., 1758)

Pemberian salep bakteri *B. thuringiensis* dilakukan sebanyak 2x dalam sehari pada pukul 10.00 WIB dan 16.00 WIB, dan selama 13 hari dioleskan ke kulit secara topikal (Sembiring *et al*, 2021). Salep bakteri *B. thuringiensis* dioleskan pada luka sebanyak ± 0.5 gram. Selama 14 hari dilakukan pengamatan kondisi luka sayat setiap pukul 09.00 WIB sebelum dilakukan pemberian salep (Tamutuan *et al*, 2021).

e. Pembuatan Preparat Kulit Mencit (*Mus musculus* L., 1758)

Perlakuan mencit dengan cara dibius terlebih dahulu hingga mencit mati menggunakan klorofom, selanjutnya dibedah bagian jaringan kulit untuk dibuat preparat histopatologi kulit. Daerah punggung yang akan diambil kulitnya dibersihkan dari rambut yang mulai tumbuh kembali. Kemudian, kulit digunting dengan ketebalan ± 0.3 cm sampai subkutan dengan panjang ± 2.5 cm (Wulandari, 2024). Sampel kulit kemudian dilakukan fiksasi menggunakan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%, perbandingan volume larutan fiksasi dengan sampel adalah 20:1 selama ± 48 jam pada suhu kamar. Kemudian, dilakukan proses dehidrasi dengan alkohol bertingkat (50%, 70%, 95% dan 100%) serta pada alkohol absolut (I, II) masing-masing selama 2 jam (Ganjali, 2013 dalam Musyarifah dan Agus, 2018).

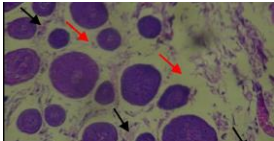
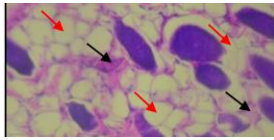
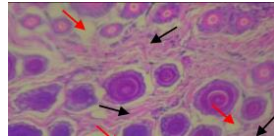
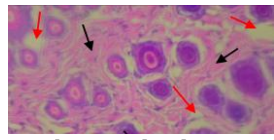
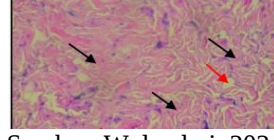
Kemudian dilakukan proses *clearing*, sampel akan dimasukkan ke dalam lautan xylol (I, II, dan III) dengan durasi masing-masing 1 jam. Proses selanjutnya adalah proses infiltrasi dengan menggunakan parafin I, II, dan III pada suhu 60° C selama 1 jam. Kemudian, dilakukan proses *embedding* dengan parafin *blocking* dan dimasukkan ke dalam almari es. Blok parafin akan dipotong dengan mikrotom setebal 5 μ m dan dilakukan pewarnaan (*staining*). Pewarnaan sediaan kulit dilakukan dengan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Langkah pertama, dilakukan deparafinisasi dengan xylol dan rehidrasi (dimasukkan air kembali ke dalam jaringan) dengan serial alkohol (100%, 95%, 70%, 50%) selama masing-masing 5 menit (Vijayalakshmi, 2022). Kemudian, dibilas dengan air mengalir selama 10 menit dan dilakukan pewarnaan dengan *hematoxylin* selama 3-5 menit, lalu dicuci dengan air keran beberapa menit hingga air bersih, lalu diwarnai dengan *eosin* dibiarkan selama 3 menit, dicuci 2 kali dengan alkohol 75%. Proses selanjutnya, dilakukan dehidrasi dengan alkohol 95%, dibersihkan dengan *xylene*, selanjutnya dilakukan *mounting* menggunakan entelan. Pemeriksaan

histopatologi kulit dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali (10 x 40) (Wulandari, 2024).

f. Pengamatan Histopatologi Kulit Mencit (*Mus musculus* L., 1758)

Pengamatan secara mikroskopis dilakukan dengan perhitungan kepadatan kolagen pada preparat histopatologi organ kulit mencit. Pengamatan menggunakan mikroskop cahaya dengan lima lapang pandang pada objek pembesaran 400 kali. Kepadatan kolagen dihitung dengan melihat keberadaan kolagen pada preparat histopatologi organ kulit mencit. Kemudian, hasil pengamatan akan diberi nilai sesuai dengan sistem skoring (Mukti *et al*, 2021) tertera pada Tabel 5.

Tabel 5. Skoring Nilai Mikroskopis Pengamatan Luka Sayat (Mukti *et al*, 2021)

No	Kepadatan Kolagen	Presentase	Skor	Gambar
1	Tidak ditemukan adanya serabut kolagen pada daerah luka	< 25%	0	 Sumber: Wulandari, 2024
2	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka rendah	25%	1	 Sumber: Wulandari, 2024
3	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sedang	50%	2	 Sumber: Wulandari, 2024
4	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka padat	75%	3	 Sumber: Wulandari, 2024
5	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sangat padat	100%	4	 Sumber: Wulandari, 2024

Selain itu parameter pengamatan secara makroskopis dilihat dengan adanya perubahan warna luka (eritema) dan pembengkakan luka (edema) (Kuncari *et al*, 2015 dalam Tamutuan *et al*, 2021) yang dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Skoring Nilai Perubahan Warna Luka (Eritema) dan Pembengkakan Luka (Edema) (Kuncari *et al*, 2015 dalam Tamutuan *et al*, 2021)

Kriteria	Skor	Kategori	Keterangan
Kemerahan (Eritema)	0	Normal	Tidak ada eritema
	1	Putih kekuningan	Sedikit eritema (hampir tidak tampak)
	2	Merah kecoklatan	Eritema tampak jelas
	3	Merah pucat	Eritema sedang sampai kuat
	4	Merah segar	Eritema parah (ada luka)
Bengkak (Edema)	0	Normal	Tidak ada edema
	1	Edema sangat ringan	Hampir tidak terlihat bengkak
	2	Edema ringan	Bengkak jelas terlihat dan ketebalan < 1 mm
	3	Edema sedang	Bengkak dengan ketebalan ± 1 mm
	4	Edema parah	Bengkak dengan ketebalan > 1 mm

Persentase penyembuhan luka sayat diamati dengan cara mengukur panjang luka setiap hari menggunakan jangka sorong yang dimulai dari hari-1 sampai hari ke-14, kemudian dihitung persentase penyembuhan luka menggunakan persamaan berikut (Nuralifah *et al*, 2022)

$$\%P = \frac{(d_0 - dx)}{d_0} \times 100 \%$$

Keterangan:

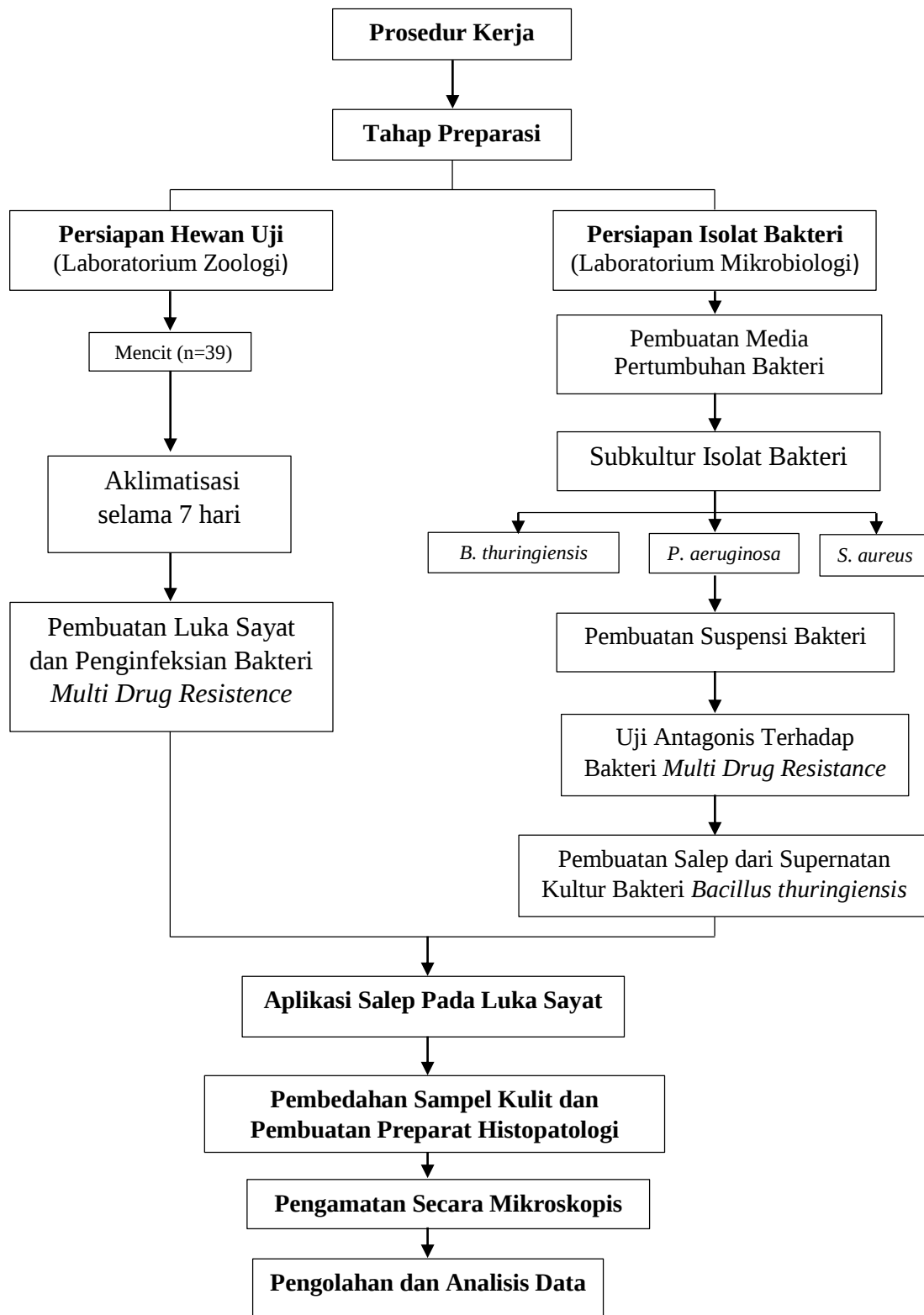
%P = Persentase penyembuhan luka

d_0 = Panjang luka pada hari 0

dx = Panjang luka pada hari pengamatan tertentu

3.5 Analisis Data

Data dianalisis secara statistik untuk menilai data yang diperoleh terdistribusi normal menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah memastikan bahwa data terdistribusi normal, selanjutnya digunakan uji *Levene* untuk menguji homogenitas data. Data yang telah terdistribusi normal dan homogen, dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *One-Way ANOVA* untuk menentukan perlakuan memiliki dampak yang signifikan terhadap proses penyembuhan luka. Jika uji *ANOVA* menunjukkan hasil yang signifikan, langkah selanjutnya adalah melakukan uji *Post Hoc Tukey HSD* pada taraf 5% untuk menentukan perbedaan nyata antar perlakuan.



Gambar 10. Diagram Alir Penelitian

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini sebagai berikut.

1. Pemberian salep *B.thuringiensis* (Bt1, Bt3, dan Bt7) berpotensi dalam membantu proses perbaikan histopatologi jaringan kulit mencit yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance* berdasarkan parameter kepadatan kolagen, perubahan warna dan persentase penyembuhan luka. Sedangkan pada parameter pembengkakan luka, pemberian salep Bt1, Bt3, dan Bt7 terbukti tidak memiliki pengaruh yang signifikan.
2. Konsentrasi 5% merupakan konsentrasi yang efektif dari salep *B.thuringiensis* (Bt1, Bt3, dan Bt7) dalam menyembuhkan luka sayat pada jaringan kulit mencit yang diinfeksi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa multi drug resistance* berdasarkan parameter kepadatan kolagen dan persentase penyembuhan luka. Sedangkan pemberian salep *B. thuringiensis* (Bt1, Bt3, dan Bt7) dengan konsentrasi 5% dan 10% kurang efektif dalam perbaikan luka berdasarkan parameter perubahan warna (eritema).

5.2 Saran

Dari hasil penelitian yang ada, disarankan untuk menguji aktivitas antibakteri salep *B. thuringiensis* pada luka sayat yang diinfeksi dengan kombinasi bakteri *S. aureus* dan *P. aeruginosa*, serta melakukan penelitian lanjutan terkait analisis kandungan senyawa aktif yang dihasilkan bakteri *B. thuringiensis* dengan berfokus pada analisis senyawa dalam membantu proses penyembuhan dan perbaikan luka.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdillah, L. N., Suryanto, D., Nurtjahja, K., dan Mamangkey, J. 2024. Preliminary Study on Potential Bacterial Species Introducing Antibacterial Agent from Sponge in Unggeh Island Central Tapanuli, Indonesia. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 10(7): 3780-3786.
- Algammal, A.M, Hetta, H.F, Elkelish, A., Alkhalifah, D., Hozzein, W., and Batiha, 2020. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to The Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, And Zoonotic Impact. *Journal of Infection and Drug Resistance*, 13(32): 55-65.
- Alphama, R., dan Suhaymi, E. 2021. Perbandingan Efektivitas Povidone Iodine dengan Kopi Robusta Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Simantek*, 5(1): 26-33.
- Amfotis, M. L., Suarni, N. M. R., dan Arpiwi, N. L. 2022. Penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*). *Metamorfosa: Journal of Biological Sciences*, 9(1):139-151.
- Anjelina, L., and Ahmad, A. 2022. Diagnosis and Treatment-Spectrum Beta-Lactamase and Multidrug Resistance Bacterial. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 6(10): 221-2230.
- Aponno, J. V., P. V. Y. Yamlean, dan H. S. Supriati. 2014. Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) terhadap Penyembuhan Luka yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacon, Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(3): 279-286.
- Arif, A. 2017. Uji Sensitivitas Ampisilin, Imipenem dan Tetrasiklin Terhadap *Staphylococcus* Penyebab Mastitis Pada Kambing Peranakan Etawa Asal Kabupaten Polewali Mandar. Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

- Arifianto, D. 2021. *Functional Electrical Stimulation* dengan Pulsa *Biphasic* Untuk Membantu Fungsi Ekstremitas Atas Pasien Pasca Stroke. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 23(1): 40-48.
- Azkiyah, S. Z. 2020. Pengaruh Uji Antibakteri Ekstrak Rimpang Jahe terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Secara in Vitro. *Jurnal Farmasi Tinctura*, 1(2): 71-80.
- Balqis, U., Masyitha, D., dan Febrina, F. 2014. Proses Penyembuhan Luka Bakar Dengan Gerusan Daun Kedondong (*Spondias dulcis* F.) dan Vaseline Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Secara Histopatologis. *Jurnal Medika Veterinaria*, 8.
- Bararah, G. S. 2021. *Biodekolorisasi Pewarna Metil Oranye oleh Pseudomonas aeruginosa*. Doctoral Dissertation. Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
- Bergey, D. H., Holt, J. G., Krieg, N. R., Sneath, P. H., Staley, J. T., and Williams, S. T. 1994. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Bharadwaj, A., Rastogi, A., Pandey, S., Gupta, S., and Sohal, J. S. 2022. Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis. *Biomed Research International*, 2022(1): 5419874.
- Bhattacharya, S., Pal, K., Jain, S., Chatterje, S., and Konar, J. 2016. Surgical Site Infection by Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* on Decline. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(9): 32-36.
- Brooks, G.F., Carroll, K., Butel, J.S., Morse, S., and Mietner, T.A. 2013. *Medical Microbiology 23rd Edn*, New York: Mc Grawhill Lange.
- Cahyani, Y. D., dan Mita, S. R. 2018. Aktivitas Biologis Tanaman Bandotan (*Ageratum Conyzoides* Linn.) Sebagai Terapi Luka Terbuka. *Farmaka*, 16(2).
- Chairani, F., Puspitasari, dan Asdie, R. H. 2019. Insidensi dan Faktor Risiko Infeksi Luka Operasi pada Bedah Obstetri dan Ginekologi di Rumah Sakit. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 9(4): 274-283.
- Chakraborty, A., Chanda, D. D., Choudhury, N., Manjula, N. G., dan Shilpa, B. M. 2021. A Retrospective Study on the Pyogenic Pathogens and Their Antibiotic Susceptibility Patterns along with the Production. *Advances in Microbiology*, 11(06): 317–326. <https://doi.org/10.4236/aim.2021.116024>.
- Chehimi, S., Pons, A. M., Sable, S., Hajlaoui, M. R., and Limam, F. 2010. Mode of Action of Thuricin S, A New Class Iid Bacteriocin from *Bacillus thuringiensis*. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(2): 162-167.

- Cherif A, Rezgui W, Raddadi N, Daffonchio D, Boudabous A. 2008. Characterization and Partial Purification of Entomocin 110, A Newly Identified Bacteriocin From *Bacillus thuringiensis* subsp. *entomocidus* HD110. *Microbiol Res*, 163:684–692.
- Cunha, C. B., and Opal, S. M. 2018. Antibiotic Stewardship: Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. *Medical Clinics*, 102(5): 831– 843.
- Dharmayanti, I. G. A. M. P. dan Sukmara, D. M. 2019. Karakteristik Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan Pola Kepekaanya Terhadap Antibiotik di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Sanglah pada Bulan November 2014 - Januari 2015. *E - Jurnal Medika*, 8: 1-9.
- Djumaati, F. 2018. Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* lamk.) dan Uji Aktivitas Antibakterinya terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*, 7(1).
- Doshi, M. N., Badr, K., Ejaz, M., Hassan, Z. U., and Jaoua, S. 2024. Investigation of Novel Bacteriocin Producers O *Bacillus thuringiensis* and Partial Characterization of Two New Bacteriocins: Thuricin 466 and Thuricin 4Q7. *Bioresource Technology Reports*, 25: 101760.
- Ekawati, E. R., dan Herawati, D. 2018. Identifikasi Kuman Pada Pus Dari Luka Infeksi Kulit. *Jurnal SainHealth*, 2(1): 31-35.
- Elfiah, U. 2020. *Perawatan Luka di Masa Pandemi Covid-19*. Jember: Universitas Jember.
- Estiningsih, D., Puspitasari, I., dan Nuryastuti, T. 2016. Identifikasi Infeksi *Multidrug-Resistant Organisms* (MDRO) pada Pasien yang Dirawat di Bangsal *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) Rumah Sakit. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 6(3): 243-248.
- Fadrian. 2023. *Antibiotik, Infeksi, dan Resistensi*. Andalas University Press. Padang.
- Fiandri, D. C. 2020. Potensi Tanaman Patikan Kebo (*Euphoria hirta*) Sebagai Penyembuh Luka. *Jurnal Medika Hutama*, 2: 224-230.
- Gabriel, B. P., dan Riyatno. 1989. *Metarhizium anisopliae* (Metch) Sor: *Taksonomi, Patologi, Produksi dan Aplikasinya*. Jakarta: Direktorat Perlindungan Tanaman Perkebunan, Departemen Pertanian.
- Ganjali H. 2013. Fixation in tissue processing. *Int J Farming Allied Sci*, 2(18): 686-9.

- Ginting, G. I. N., A. A. G. Jayawardhita, dan N. S. Dharmawan. 2021. Salep Ekstrak Daun Kersen Menurunkan Kadar Gula Darah dan Migrasi Sel Polimorfonuklear pada Mencit Hiperglikemi. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(2): 211-222. DOI: 10.19087/imv.2021.10.2.211.
- Gnanamani A, Hariharan P, dan Satyaseela M. 2017. *Staphylococcus aureus*: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach. *Journal of Intech Open*, 10(2): 72-78.
- Gruneberg, H. 1943. *The Genetics of the Mouse*. Cambridge University Press London.
- Gultom, E. S., Hasruddin, H., Sitompul, A. F., Situmorang, A. D., and Prasetya, E. 2021. Identification of Bacterial Symbiont Sponge with Antibacterial Activity Against Multi Drug Resistant Organism (MDRO) Bacteria from Sea Waters in Sibolga, North Sumatra Indonesia. *Biosfer: Jurnal Tadris Biologi*, 12(2): 169-184.
- Gutierrez-Venegas, G., Gomez-Mora, J. A., Flores-Sanchez, M. A., and Ortiz-Miranda, L. F. 2019. Effect of Flavonoids on Antimicrobial Activity of Microorganisms Present in Dental Plaque. *Heliyon*, 5(12): 1-6. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.heliyon.2019.e03013>
- Hamid, I.S., J. Ekowati, dan M.T.E. Purnama. 2019. *Kaempferia galanga* L. Inhibiting Effect on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Expression on Endothelium of Chorioallantoic Membrane. *Indian Veteriner Journal*, 96(9):80-82.
- Handayani, F., Siswanto, E dan Pangesti, L. A. T. 2015. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Gambir (*Uncaria gambir roxb.*) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 1(2): 133 – 139.
- Handayani, F., dan Sentat, T. 2016. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Jiis (Jurnal Ilmiah Ibnu Sina): Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 1(2): 131-142.
- Harlis, W.O., Malaka, M.H., Nida, S., Ambardini, J.S.S., Malik, N., Nugrawati, A.L dan Resman. 2023. Kadar Senyawa Flavonoid Ekstrak Buah Nyawai (*Ficus variegata* Blume.) dan Formulanya sebagai Gel terhadap Penyembuhan Luka Sayat Mencit (*Mus musculus*). *BioWallacea*, 10(2):88-96.
- Hassan, A. A., Youssef, M. A., Elashtokhy, M. M. A., Ismail, I. M., Aldayel, M., and Afkar, E. 2021. Isolation and Identification of *Bacillus thuringiensis* Strains

Native of The Eastern Province of Saudi Arabia. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*, 31(1).

- Hertian, R., Sani K, F., dan Muhaimin, M. 2021. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhaphidohora pinnata* (Lf) Schott) Terhadap Penyembuhan Luka Sayatan Pada Mencit Putih Jantan. *Indonesian Journal of Pharma Science*, 3(1), 11-20.
- Hidayati, H. 2023. Penelusuran Aktivitas Jamur Lingzhi Sebagai Antibiofilm *Pseudomonas aeruginosa* Serta Khasiatnya Terhadap Infeksi Luka Yang Diakibatkan oleh Biofilm.
- Hu, Y., Li, D., Deng, X., Xu, H., Yu, Z., Fang, Y., Zheng, J., Chen, Z., and Zhang, H. 2023. The Antimicrobial Activity of Cethromycin Against *Staphylococcus aureus* And Compared With Erythromycin And Telithromycin. *BMC Microbiology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02858-1>
- Hutabarat, V and Silalahi, H. 2017. The Effect of Join Care of HIV/AIDS Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Infectious Against Transmission Risk to Other Patients in The Dahlia II Ward at Hospital of Infectious Disease Prof. Dr. Sulianti Saroso Jakarta. *The Indonesian Journal of Infectious Disease*, 8-13.
- Iftaqul, F. R. 2017. Analisis Kontrol Kualitas dan Penggunaan Produk Agensia Hayati di Lamongan, Jawa Timur. *Skripsi*, 53(9): 1689–1699.
- Igbinosa, Etinosa O., and Osagie A. Eribo. 2015. Combination of Ageratum Conyzoides Leaf Extracts with Antibiotics Against *Staphylococcus aureus* And *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Wound Infection. 2(14): 88–95.
- Indra, R. N. 2023. Studi Morfologi dan Karakterisasi Kristal Protein Isolat *Bacillus thuringiensis*. *Skripsi*. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Insani, A., Prameswari, M.C., Muharrom, N.A., Hidayati, T., Nugrahani, A.P., Sakinah, E.N., 2017. Salep Daun *Syzygium samarangense* Meningkatkan Proses Penyembuhan Luka Bakar Berdasarkan Kolagen. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 3(3) : 30-33.
- Januarti, I. B., K. W. W. Ningsih, dan A. B. Sholeh. 2022. Uji Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(1): 229-240
- Jasmadi, R, Salim, M.N., Harris, A, Aisyah, S, Armansyah, T dan Amiruddin. 2016. Efektivitas Salep Getah Jarak Pagar 10% (*Jatropha curcas* Linn.) dan Gentamisin 0,1% Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat II

- pada Kulit Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Medika Veterinaria*, 10(2): 120-122.
- Jubeh, B., Z. Breijyeh, and R. Karaman 2020. Resistance of Gram Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules*, 25(2): 2888.
- Jung, S., Kim, M.H., Park, J.H. and Jeong, Y. 2017. Cellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coffee Extracts with Different Roasting Levels. *Journal of Medicinal Food*, 20(6):1–10. doi:10.1089/jmf.2017.3935.
- Kalayu, A. A., Diriba, K., Girma, C., and Abdella, E. 2019. Incidence and Bacterial Etiologies of Surgical Site Infections in a Public Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *The Open Microbiology Journal*, 13(1).
- Karya dan Wisnu, G. S. 2021. Efikasi Konsentrasi Insektisida Berbahan Aktif *Bacillus thuringiensis* dan Emamektin Benzoat Terhadap Ulat Bawang (*Spodoptera exigua*) Pada Tanaman Bawang Daun (*Allium fistulosum* L.). *Jurnal AgroTatanan*, 3(1): 23-28
- Khan, A. B. Wilson and Gould I. M. 2018. Current and Future Treatment Options for Community-Associated MRSA Infection. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy*.
- Kong, Y., Yan, H., Hu, J., Dang, Y., Han, Z., Tian, B., and Wang, P. 2024. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Osthol Against *Listeria monocytogenes*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(19): 10853-10861.
- Kuncari, E. S., Iskandarsyah, dan Praptiwi. 2015. Uji Iritasi dan Aktivitas Pertumbuhan Rambut Tikus Putih: Efek Sediaan Gel Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L.). *Media Litbangkes*, 25: 15-22.
- Kurnia, A. R., Rochmah, N. N., dan Pangesti, I. 2024. Formulasi Salep Ekstrak Daun Mangrove (*Rhizophora mucronata lamk*) Sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus*. *Pharmaqueous Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 6(1): 11-21.
- Kusumawardhani, A. D., U. Kalsum, dan I. S. Rini. 2015. Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) Terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*, 2(1): 16-28
- Latief, Madyawati, Nelson, N., Amanda, H., Tarigan, I. L., and Aisyah, S. 2020. Potential Tracking of Cytotoxic Activities of Mangrove Perepate (*Sonneratia alba*) Root Extract as an Anti-Cancer Candidate. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 5(2): 48–55. <https://doi.org/10.15416/pcpr.v5i2.26790>

- Landén, N.X., Li, D., and Ståhle, M. 2016. Transition from Inflammation to Proliferation: A Critical Step During Wound Healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20):3861-3885. doi:10.1007/s00018-016-2268-0.
- Li, M., Liu, Q., Teng, Y., Ou, L., Xi, Y., Chen, S., and Duan, G. 2019. The Resistance Mechanism of *Escherichia coli* Induced by Ampicillin in Laboratory. *Infection and Drug Resistance*, 2853–2863.
- Liu, Y., K. Hong, W. Weng, S. Huang and T. Zhou. 2023. Association of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Protein Levels and Gene Polymorphism with The Risk of Chronic Kidney Disease. *Libyan Journal of Medicine*, 18 (2156675): 1-7.
- McCready-Vangi, A. R., Campbell, A. E., Uberoi, A., Lovins, V. M., White, E. K., Morgenstern, A. R., and Grice, E. A. 2022. Staphyloxanthin Production by *Staphylococcus aureus* Promotes Resistance to Oxidative Stress to Delay Diabetic Wound Healing. *bioRxiv*, 2022-09.
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., and Adrianta, K. A. 2021. Antibiotic Consumption and Resistance Pattern of 3 Coagulase-Negative *Staphylococci* Species: An Ecological Study. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 251–257. <https://doi.org/10.22146/ijp.1154>.
- Meriyani, H., Sanjaya, D. A., Sutariani, N. W., Juanita, R. R. A., dan Siada, N. B. 2021. Penggunaan dan Resistensi Antibiotik di Instalasi Rawat Intensif Rumah Sakit Umum Daerah di Bali: Studi Ekologikal selama 3 Tahun. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 10(3).
- Milasari, M., Jamaluddin, A. W., dan Adikurniawan, Y. M. 2019. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Kunyit Kuning (*Curcuma longa* Linn.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(1): 186-202.
- Mukti, I. M. B., A. A. G. J. Warditha, dan A. A. G. Arjana. 2021. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Bidara terhadap Kepadatan Kolagen pada Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Tikus Wistar. *Buletin Veteriner Udayana*, 14(4): 419-424.
- Muntiaha, M. C., Paulina, V, Y dan Lolo, W. A., 2014. Uji Efektivitas Sediaan Krim Getah Jarak Cina (*Jatropha Multifida* L.) Untuk Pengobatan Luka Sayat Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* Pada Kelinci (*Orytolagus cuniculus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(3): 294-302.
- Musyarifah, Z dan Agus, S. 2018. Proses Fiksasi Pada Pemeriksaan Histopatologik. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(3): 443-453.

- Nugroho, R. A. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium* (A. H. Khanz (Ed.)). Mulawarman University Press.
- Nuralifah, Akib, N. I., Mahmudah, R., Armadany, F. I., Parwansah, dan Lestari, I. A. 2022. Aktivitas Penyembuhan Luka Sayatan Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Patiwala (*Lantana camara* L.). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 3(4): 702- 710.
- Oktavia, N., dan Pujiyanto, S. 2018. Isolasi Dan Uji Antagonisme Bakteri Endofit Tapak Dara (*Catharanthus Roseus*, L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Berkala Bioteknologi*, 2(1):88-90.
- Oktaviani, D. J., S. Widiyastuti, D. A. Maharani, A. N. Amalia, A. M. Ishak, dan A. Zuhrotun. 2019. Review: Bahan Alami Penyembuh Luka. *Majalah Farmasetika*, 4(3): 45-56.
- Pachori, P., Gothwal, R., dan Gandhi, P. 2019. Emergence of Antibiotic Resistance *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit; A Critical Review. *Genes and Diseases*, 6(2): 109–119.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.-J., dan Cheng, Z. 2019. Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and Alternative Therapeutic Strategies. *Biotechnology Advances*, 37(1): 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>.
- Prameswari, A. 2016. Uji Efektivitas Isolat *Bacillus thuringiensis* dari Tanah Naungan Beringin di Lingkungan Universitas Lampung sebagai Larvasida *Aedes Aegypti*. Skripsi. Bandar Lampung: Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Lampung.
- Prastiyanto, M. E., Darmawati, S., Daryono, B. S., and Retnaningrum, E. 2024. Examining The Prevalence and Antimicrobial Resistance Profiles of Multidrug-Resistant Bacterial Isolates in Wound Infections from Indonesian Patients. *Narra J*, 4(2).
- Pratiwi, R. H. 2017. Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen terhadap Antibiotik. *Jurnal Pro-Life*, 4(3): 418-429.
- Primadina, N., A. Basori, dan D. S. Perdanakusuma. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*, 3(1): 31-43.
- Purnama, H., Sriwidodo, S., dan Mita, S. R. 2017. Proses Penyembuhan Dan Perawatan Luka: Review Sistematis. *Farmaka*, 15(2): 251-258.

- Puspitasari, S. D., Martino, Y. A., dan Risandiansyah, R. 2023. Uji Sensitivitas *Pseudomonas aeruginosa* Yang Diisolasi Dari Tanah TPA Daerah Malang Menggunakan Media Selektif Timbal (Pb) Terhadap Cefotaxime Dan Gentamicin. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*, 11(2).
- Putra, D. P., dan Kusmiati, T. 2015. Manajemen Pemberian Antibiotik Dengan Hasil Uji Kepekaan Resistensi. *J Respirasi*, 1(1): 7-14.
- Putri, G. S. A., Ali, dan Nasruddin. 2022. Gambaran Histologi Fase *Remodelling* Jaringan Luka Kronik Kulit Mencit Setelah Pemberian Perlakuan Plasma Jet. *Jurnal Labora Medika*, 6(1): 1-6.
- Putri, G. T. A., dan E. N. Sakinah. 2020. Efek Fraksi Air Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour.) Haillier f.) Terhadap Kepadatan Kolagen Pada Luka Tikus Diabetes. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 13(1): 41-49.
- Ramadhani, N. dan Sumiwi, S.A. 2015. Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal dari Flavonoid. *Farmaka*, 14 (2): 111–123.
- Rejeki P. S., Eka Arum C.P, dan Rizka E. P. 2018. *Ovariectomi Pada Tikus dan Mencit*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Restiyani, D.A., Yuniarni, U., Hazar, S. 2015. Uji Aktivitas Anti Inflamasi Dari Estrak Etanol Herba Kemangi (*Ocimum americanum* L.) Terhadap Tikus Jantan Wistar. Skripsi. Prodi Farmasi Universitas Islam Bandung. Bandung.
- Reygaert, W.C. 2018. An Overview of The Antimicrobial Resistance Mechanisms of Bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3): 482–501.
- Ricardo, A. N. 2024. Peranan Makrofag Dalam Penyembuhan Luka Oral. *Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut (JKGM)*, 6(1): 6-11.
- Rohmah, I. N dan Aan A. T. 2021. Uji Pengembangan Spora Entomopatogen Bunga Entomopatogen *Lecanicillium lecanii* Menggunakan *Haemocytometer*. *Jurnal Matematika dan Sains (JMS)*, 1(2): 143-150.
- Romo A. L, and Quirós R. 2019. *Appropriate Use of Antibiotics: An Unmet Need*. Ther Adv Urol.
- Roy, S., Santra, S., Das, A., Dixith, S., Sinha, M., Ghatak, S., dan Sen, C. K. 2020. *Staphylococcus aureus* Biofilm Infection Compromises Wound Healing By Causing Deficiencies In Granulation Tissue Collagen. *Annals of surgery*, 271(6):1174-1185.

- Sahli, I. T. 2023. *Protein Biofilm Bakteri Staphylococcus Aureus dan Produksi Antibodi Poliklonal*. Feniks Muda Sejahtera.
- Salazar-Marroquín, E. L., Galán-Wong, L. J., Moreno-Medina, V. R., Reyes-López, M. Á., and Pereyra-Alfárez, B. 2016. Bacteriocins Synthesized By *Bacillus thuringiensis*: Generalities and Potential Applications. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 27(3): 95-101.
- Saputri, F.C. dan Zahara, R. 2016. Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan. *Pharm Sci Res*, 3(3):107–119.
- Sari, R., Muhani, M., dan Fajriaty, I. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria microcarpa*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Proteus mirabilis*. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(3): 4.
- Sembiring, I. C. B., A. A. G. Jayawardhita, dan Adi, A. A. A. M. 2021. Salep Ekstrak Daun Kersen Meningkatkan Kepadatan Kolagen dan Mempercepat Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit Hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*. 10(2): 189-199. DOI: 10.19087/Imv.2021.10.2.189.
- Setiawan, E., Setyaningtyas, T., Kartika, D., dan Ningsih, D. R. 2017. Potensi Ekstrak Metanol Daun Mangga Bacang (*Mangifera foetida* L.) Sebagai Antibakteri terhadap *Enterobacter aerogenes* dan Identifikasi Golongan Senyawa Aktifnya. *Jurnal Kimia Riset*, 2(2): 108-117.
- Sharma, G., Sharma, S., Sharma, P., Chandola, D., Dang, S., Gupta, S., dan Gabrani, R. 2016. *Escherichia coli* Biofilm: Development and Therapeutic Strategies. *Journal of Applied Microbiology*, 121(2): 309–319.
- Sholihah, R. M. 2021. Uji Aktivitas Antibiofilm *Aspergillus oryzae* Terhadap Biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Sri, P., R, Cahyaning E. A. P., dan Eka R.P. 2018. *Ovariectomi Pada Tikus dan Mencit*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Sriningsih, A., dan Shovitri, M. 2016. Potensi Isolat Bakteri *Pseudomonas* Sebagai Pendegradasi Plastik. *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 4(2).
- Sukertiasih, N. K., Megawati, F., Meriyani, H., dan Sanjaya, D. A. 2021. Studi Retrospektif Gambaran Resistensi Bakteri terhadap Antibiotik. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(2), 108–111.

- Tamuntuan, D. N., De Queljoe, E., dan Datu, O. S. 2021. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sediaan Salep Ekstrak Rumpun Macan (*Lantana amara* L) terhadap Luka Sayat pada Tikus Putih Jantan (*Rattus orvegicus*). *Pharmacon*, 10(3): 1040-1049.
- Tanwar, J., Das, S., Fatima, Z., and Hameed, S. 2014. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014(1): 541340.
- Theßeling, Florian, Bircham, Peter, Mertens, Stijn, Voordeckers, Karin, Verstrepen, and Kevin. 2019. A Hands-on Guide to Brewing and Analyzing Beer in the Laboratory. *Current Protocols in Microbiology*. 54. 10.1002/Cpmc.91.
- Türkel, İ., Yıldırım, T., Yazgan, B., Bilgin, M., dan Başbulut, E. 2018. Relationship Between Antibiotic Resistance, Efflux Pumps, And Biofilm Formation In Extended-Spectrum Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Chemotherapy*, 30(6–8): 354– 363.
- Uchiyama T, Li X, and Fujita - Nakajima K. 2021. Differential Inflammatory Responses in the Healing of Oral Mucosa and Skin Wounds. *International Journal of Oral Medical Sciences*, 20(1):19-23. doi:10.5466/ijoms.20.19.
- Utami, T. G. P. 2022. Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Bioaktif dari *Actinomyces* Sebagai Antibakteri dan Antibiofilm. Doctoral dissertation, UNIVERSITAS LAMPUNG.
- Vázquez-López, R., Solano-Gálvez, S. G., Juárez Vignon-Whaley, J. J., Abello Vaamonde, J. A., Padró Alonzo, L. A., Rivera Reséndiz, A., Muleiro Álvarez, M., Vega López, E. N., Franyuti-Kelly, G., dan Álvarez-Hernández, D. A. 2020. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge For Clinicians. *Antibiotics*, 9(4): 205.
- Vijayalakshmi, K. 2022. Experimental Evaluation of An Antimicrobial Protein from *Bacillus amyloliquefaciens* MBL27 for Wound Healing Potential in Rats. *Comparative Clinical Pathology*, 31(4): 627-647.
- Waasdorp M, Krom B.P., Bikker F.J., Zuijlen P.P.M, Niessen F.B, and Gibbs, S. 2021. The Bigger Picture: *Why Oral Mucosa Heals Better Than Skin*. *Biomolecules*, 11(8). doi:10.3390/biom1108116
- Wahyuningrum, A. D. 2020. Perbandingan Metode Klamp Dan Lem Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Sirkumsisi Pada Anak. *Jurnal Ilmiah Media Husada*. 9(2): 82-87.
- Wang, Gaoyan, Guoping, Feng., Abigail, B., Snyder., David, C., Manns., John, J., Churey., Randy, and W., Worobo. 2014. Bactericidal *Thurincin H* Causes

- Unique Morphological Changes an *Bacillus cereus* F4552 Without Affecting Membrane Permeability. *Fems Microbiology Letters*, Doi: 10.1111/1574-6968.12486.
- Wangi, R. P. L., Suswati, E., dan Wisudanti, D. D. (2017). Aktivitas Ekstrak Metanol Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Penghambat Pembentukan Biofilm pada *Pseudomonas aeruginosa*. *Pustaka Kesehatan*, 5(3):537-543.
- World Health Organization. 2021. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-whopublishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Wu, M., Xiang, T., Liu, S., Wang, D., Wang, L., and Fan, H., 2019. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Healthy Chinese Population: A System Review and Meta-Analysis. *Plos One* 14. <https://doi.org/10.1371/Journal.Pone.0223599>.
- Wulandari, E. 2024. Perbaikan Kerusakan Mikroskopis Luka Sayat Mencit (*Mus musculus* L.) Hiperglikemia Terinfeksi *Escherichia coli* Setelah Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). Skripsi. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Yang, S., Sun, J., Wu, X., and Zhang, L. 2018. Determinants of Mortality in Patients with Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in Southwest China: A Five-Year Case-Control Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018(1): 3150965.
- Yehya, N. 2019. Lessons Learned in Acute Respiratory distress Syndrome from The Animal Laboratory. *Ann Transl Med*, 7(19): 503-512 <https://doi.org/10.21037/Atm.2019.09.33>.
- Yunitasari, D. Alfifar, I., dan Priatna, M. 2016. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth) Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Farmasi*, 2(1): 30-35.
- Yusuf, B. K. 2024. Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Mencit (*Mus musculus*) Hiperglikemia Terinfeksi *Escherichia coli* Secara Makroskopis. Skripsi. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Zahara, A. 2024. Uji Toksisitas *Bacillus thuringiensis* Terhadap Tingkat Mortalitas Larva *Musca domestica*. Skripsi. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Zahra, A. P., and Carolia, N. 2017. Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoksik Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Gastroprotective vs Cardiotoxic. *Majority*, 6: 153–158.

- Zhang, H., Chen, J., Liu, Y., Xu, Q., Inam, M., He, C., and Kong, L. 2022. Discovery of a Novel Antibacterial Protein CB6-C to Target Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbial Cell Factories*, 21(1): 4.
- Zhang, H., Xu, J., Xiao, Q., Wang, Y., Wang, J., Zhu, M., and Cai, Y. 2023. Carbapenem-Sparing Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitors versus Carbapenems for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 128: 194-204.
- Zimina, M., Babich, O., Prosekov, A., Sukhikh, S., Ivanova, S., Shevchenko, M., and Noskova, S. 2020. Overview of Global Trends in Classification, Methods of Preparation and Application of Bacteriocins. *Antibiotics*, 9(9): 553.