



**PEMETAAN GENOM ϕ Afa-NA1 SEBAGAI AGEN TERAPI
INFEKSI BAKTERI PATOGEN ULKUS DIABETES**

SKRIPSI

Oleh

**Dhiva Aulia Winda Utami
210210103060**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIOLOGI
JEMBER
2025**



**PEMETAAN GENOM ϕ Afa-NA1 SEBAGAI AGEN TERAPI
INFEKSI BAKTERI PATOGEN ULKUS DIABETES**

*diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
program studi Sarjana Pendidikan Biologi.*

SKRIPSI

Oleh

**Dhiva Aulia Winda Utami
210210103060**

**Dosen Pembimbing Utama : Prof. Erlia Narulita, S.Pd., M.Si., Ph.D.
Dosen Pembimbing Anggota : Kuswati, S.Pd., M.Si.**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIOLOGI
JEMBER
2025**

PERSEMBAHAN

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberkahi ilmu, petunjuk, dan ridho-Nya, sholawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi suri teladan bagi seluruh umatnya, saya persembahkan skripsi yang telah saya terselesaikan ini kepada :

1. Kedua orang tua saya tercinta, Ayah Saiful Bahri dan Ibu Roidah yang telah memberikan doa, nasihat, dukungan, serta berbagai bentuk pengorbanan yang tak terhingga nilainya.
2. Seluruh guru yang telah mengajar saya di sekolah mulai dari TK, SD, SMP, SMA serta Bapak dan Ibu Dosen Program Studi Pendidikan Biologi FKIP Universitas Jember, terima kasih atas ilmu pengetahuan yang telah diberikan, pengalaman, serta didikan dengan penuh keikhlasan dan kesabaran;
3. Almamater Program Studi Pendidikan Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember yang saya banggakan.

MOTTO

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai kesanggupannya”¹
(Terjemahan Q.S Al-Baqarah: 286)

“It’s not always easy, but that’s life, be strong because there are better days ahead”²
(Mark lee)

¹ Q.S Al-Baqarah: 286 (Quran.com)

² NCT Mark Lee

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dhiva Aulia Winda Utami

NIM : 210210103060

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Pemetaan Genom ϕ AfaNA-1 Sebagai Agen Terapi Infeksi Bakteri Patogen Ulkus Diabetes* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 09 Januari 2025

Yang menyatakan,

Dhiva Aulia Winda Utami

NIM 210210103060

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul *Pemetaan Genom ϕ AfaNA-1 Sebagai Agen Terapi Infeksi Bakteri Patogen Ulkus Diabetes* telah diuji dan disetujui dan disahkan oleh Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember pada :

Hari : Kamis

Tanggal : 09 Januari 2025

Tempat : Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember

Tim Penguji

Pembimbing

1. Pembimbing Utama

Nama : Prof. Erlia Narulita, S.Pd., M.Si., Ph.D. (.....)

NIP : 198007052006042004

2. Pembimbing Anggota

Nama : Kuswati., S.Pd., M.Si. (.....)

NIP : 199301082019032018

Penguji

1. Penguji Utama

Nama : Aditya Kurniawan, S.Si., M.Biomed. (.....)

NIP : 199211032019031014

2. Penguji Anggota

Nama : Dr. Slamet Haryadi, M.Si. (.....)

NIP : 198903032019031014

ABSTRACT

Bacteriophages are a good therapeutic alternative to overcome bacterial infections, especially in the case of diabetic ulcers that are difficult to treat due to antibiotic resistance. This study focuses on mapping the ϕ Afa-NA1 genome to identify functional genes that play a role in the life cycle of bacteriophages and their potential as therapeutic agents, using a bioinformatics approach based on Open Reading Frame (ORF) analysis. The genome analysis of ϕ Afa-NA1 revealed 83 potential ORFs, showing similarities in gene arrangement with the T7, CASP1, and ν B AfaP QDWS595 bacteriophages. Key findings include the identification of orf-7 encoding RNA polymerase, orf-16 encoding ligase, orf-29 encoding DNA polymerase, orf-42 encoding capsid protein, and orf-79 encoding lysozyme. These results provide valuable insights into the adaptation and evolutionary mechanisms of bacteriophages and affirm the therapeutic potential of ϕ Afa-NA1 as an effective agent against antibiotic-resistant pathogenic bacteria in diabetic ulcer patients. This research establishes a foundation for the development of bacteriophage-based phagotherapy, offering an innovative, specific, and effective alternative for managing chronic infections.

Keywords: Bacteriophage, diabetic ulcer, open reading orame (ORF)

RINGKASAN

Pemetaan Genom ϕ AfaNA-1 Sebagai Agen Terapi Infeksi Bakteri Patogen Ulkus Diabetes; Dhiva Aulia Winda Utami, 210210103060; 2025; 33 halaman; Program Studi Pendidikan Biologi; Jurusan Pendidikan MIPA; Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan; Universitas Jember.

Infeksi pada ulkus diabetes seringkali sulit ditangani karena meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik konvensional. Bakteriofag, sebagai virus yang secara spesifik menyerang bakteri, menawarkan solusi alternatif yang potensial melalui pendekatan fagoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk memetakan genom ϕ AfaNA-1 guna mengidentifikasi gen-gen fungsional yang relevan dengan aktivitas terapeutiknya terhadap bakteri patogen ulkus diabetes.

Metode penelitian pemetaan genom bakteriofag menggunakan pendekatan bioinformatika dengan menerapkan prosedur *Next Generation Sequencing* (NGS) sehingga menghasilkan data analisis *Whole Genome Sequencing* (WGS) berupa DNA beruntai ganda (dsDNA) berukuran 78.105 bp, kandungan G+C 45,8%, dan memiliki 83 orf yang tersebar di sepanjang genomnya.

Analisis genom ϕ AfaNA-1 menunjukkan bahwa bakteriofag ini memiliki struktur genetik yang kompleks, dengan gen RNA polimerase (RNAP) ditemukan di wilayah awal Kelas I. Gen ini berperan penting dalam memulai transkripsi genetik selama siklus hidup fag. Selain itu, gen DNA ligase (DNAL) yang berperan dalam stabilisasi genom ditemukan terletak setelah RNAP, serupa dengan bakteriofag ν B AfaP QDWS595, tetapi berbeda dengan CASP1. Perbedaan lokasi DNAL ini mencerminkan variasi adaptasi fag terhadap inang meskipun berasal dari genus *Alcaligenes*.

Gen lain yang teridentifikasi meliputi Major Capsid Protein (MCP), yang penting dalam pembentukan struktur fag, dan enzim lisozim, yang membantu fag menembus dinding sel bakteri selama tahap lisis. Penelitian ini juga mencatat bahwa variasi lokasi gen dipengaruhi oleh proses evolusi, seperti rekombinasi genetik, mutasi, dan transfer gen horizontal, yang memperkaya kemampuan adaptasi fag terhadap kondisi biologis inangnya.

Berdasarkan hal tersebut penelitian pemetaan genom bakteriofag ini dapat memberikan wawasan mendalam terkait mekanisme replikasi, transkripsi, dan adaptasi bakteriofag, sekaligus menegaskan potensinya sebagai agen terapi yang spesifik dan efektif untuk infeksi bakteri patogen ulkus diabetes. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi landasan pengembangan fagoterapi berbasis bakteriofag, khususnya dalam penanganan infeksi kronis yang resisten terhadap antibiotik.

PRAKATA

Puji syukur penulis haturkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga penulis skripsi dengan judul “Pemetaan Genom ϕ AfaNA-1 Patogen Ulkus Diabetes” dapat terselesaikan. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Program Studi Pendidikan Biologi, Jurusan Pendidikan MIPA, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. Mohammad Na'im, M.Pd., selaku Dekan Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember;
2. Dr. Erfan Yudianto, S.Pd., M.Pd., selaku Ketua Jurusan Pendidikan MIPA Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember;
3. Prof. Erlia Narulita, S.Pd., M.Si., Ph.D., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember serta Dosen Pembimbing Utama;
4. Kuswati., S.Pd., M.Si selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah bersedia mengarahkan, meluangkan waktu dan pikiran untuk membimbing dalam penyusunan skripsi ini;
5. Aditya Kurniawan, S.Si., M.Biomed. Selaku Dosen Penguji Utama dan Dosen Pembimbing Akademik yang telah bersedia membimbing dan mendampingi penulis selama menjadi mahasiswa di Program Studi Pendidikan Biologi Universitas Jember;
6. Dr. Slamet Hariyadi, M.Si. selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan kritik, saran dan masukan yang sangat membangun untuk menyempurnakan skripsi ini;
7. Seluruh Bapak/Ibu Dosen dan Staff Program Studi Pendidikan Biologi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, serta membimbing selama perkuliahan;

8. Kedua orang tua saya tercinta, Ayah Saiful Bahri dan Ibu Roidah yang telah memberikan curahan do'a, dukungan, bimbingan, nasihat serta berbagai bentuk pengorbanan yang tak terhingga nilainya.
9. Ketiga adik saya tercinta, Devi Khoirun Nisa, Dhea Aprillya Putri Syafaroh, dan Mochammad Dehya Dzulkarnaien semoga menjadi inspirasi untuk dapat melanjutkan gelar sarjana selanjutnya di keluarga kita.
10. Sahabat romusha, Cynthia Subagio, Sekar Fatimah Rani Priyono, Nailly Mufidatul Hasanah, Eva Mariska, Lailatul Firdausiah, Nur Aliefia Yuliasari, dan Bella Risma Khailla Savana, terima kasih atas tawa, semangat, dan doa yang kalian berikan di saat-saat sulit. Keberadaan kalian menjadi pengingat bahwa saya tidak pernah sendirian dalam menghadapi setiap tantangan kehidupan.
11. Sahabat seperjuangan di prodi pendidikan biologi, Intan Nuraini, Imelda Eka Wati, dan Alma Aulia yang telah banyak memberikan dukungan dalam proses penyelesaian skripsi ini.
12. Rekan penelitian saya, Laili Izzaturrohmah yang telah menemani proses penelitian. Terima kasih atas diskusi panjang yang penuh ide, pelajaran hidup yang tak ternilai, segala kerja sama dan bantuannya, semoga kamu selalu sukses di fase kehidupan selanjutnya.
13. Riska Ayu Febrianti, Aisa Aulia, Purwoyudo Hadi, serta seluruh keluarga CDAST yang telah membimbing dan membantu banyak hal selama proses penelitian.
14. Seluruh teman-teman pendidikan biologi yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang selalu menolong, memberi petunjuk serta kehangatan. Terima kasih atas semua bantuannya, semoga sukses di fase hidup selanjutnya.
15. Na Jaemin dan seluruh member NCT yang telah memberikan inspirasi melalui semua karya lagu, sehingga membuat saya merasa bahwa tidak ada mimpi yang terlalu besar untuk dicapai.
16. Berbagai pihak yang banyak membantu dalam perjalanan penyusunan skripsi saya.

Penulisan skripsi ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis bersedia menerima berbagai bentuk kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat

Jember, 09 Januari 2025

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN.....	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN	vi
ABSTRAK	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Ulkus Diabetes Pada Penderita Diabetes Melitus	5
2.2 <i>Alcaligenes faecalis</i>	6
2.3 Bakteriofag	7
2.3.1. Definisi Bakteriofag	7
2.3.2. Struktur Genom Bakteriofag	10
2.4 Kerangka Berpikir	12
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	13
3.1 Jenis Penelitian.....	13
3.2 Populasi dan Sampel/Subyek Penelitian	13
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	13

3.4	Prosedur Penelitian.....	13
3.4.1.	Peremajaan Bakteri.....	13
3.4.2.	Perbanyakkan Bakteriofag	14
3.4.3.	<i>Sequencing</i> Genom Bakteriofag	14
3.4.4.	Ilustrasi peta genom	14
3.5	Analisis Bioinformatika	15
3.6	Alur Penelitian.....	16
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	17
4.1	Hasil	17
4.1.1.	Susunan Genom ϕ Afa-NA1	17
4.1.2.	Hasil Penyelarasan <i>Open Reading Frames</i> (ORF).....	17
4.1.3.	Peta Genom Bakteriofag	19
4.2	Pembahasan.....	20
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	24
5.1	Kesimpulan.....	24
5.1	Saran.....	24
	DAFTAR PUSTAKA	25
	LAMPIRAN-LAMPIRAN	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Foto klinis ukus diabetes. (A) Lateral, (B) Dorsal, (C) Telapak Kaki (Sumber : Wang <i>et al</i> , 2024)	5
Gambar 2.2 Struktur Bakteriofag. Terdiri dari kepala, materi genetik, lempeng dasar dan serabut ekor. Kelapa bakteriofag dikelilingi kapsid yang melindungi materi genetik berupa DNA atau RNA didalamnya. Ekor berfungsi untuk mengikat sel bakteri (Sumber : Jamal <i>et al.</i> , 2018).....	7
Gambar 2.3 Siklus hidup bakteriofag. 1) Bakteriofag menempel pada sel inang dan menginjeksi DNA, 2) Bakteriofag memasuki siklus litik atau lisogenik, 3a) sintesis DNA dan protein baru serta perakitan virion, 4a) Sel mengalami lisis, 3b dan 4b) siklus lisogenik: integrasi genom bakteriofag dengan kromosom sel bakteri (menjadi profage), 5) Profage akan keluar dan memulai siklus litik pada kondisi tertentu (Orlova, 2018).....	9
Gambar 2.4 Kerangka berpikir.....	12
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian.....	16
Gambar 4.1 Susunan genom ϕ Afa-NA1	17
Gambar 4.2 Hasil penyelarasan identifikasi protein RNA Polimerase berdasarkan open reading frame (I) orf-7 ϕ Afa-NA1, (II) orf-4 ϕ CASP1	18
Gambar 4.3 Hasil penyelarasan identifikasi protein ligase berdasarkan open reading frame (I) orf-16 ϕ Afa-NA1, (II) orf-22 ϕ vB_AfaP_QDWS595	18
Gambar 4.4 Hasil penyelarasan identifikasi protein DNA Polimerase berdasarkan open reading frame (I) orf-29 ϕ Afa-NA1, (II) orf-31 ϕ vB_AfaP_QDWS595	18
Gambar 4.5 Hasil penyelarasan identifikasi protein kapsid berdasarkan open reading frame (I) orf-42 ϕ Afa-NA1, (II) orf-57 ϕ vB_AfaP_QDWS595	19
Gambar 4.6 Hasil penyelarasan identifikasi protein lisozim berdasarkan open reading frame (I) orf-79 ϕ Afa-NA1, (II) orf-86 ϕ vB_AfaP_QDWS595	19
Gambar 4.7 Analisis perbandingan antara empat genom bakteriofag yang berbeda: T7, vB_AfaP_QDWS595, CASP1, dan Afa-NA1. Pink: DNA polimerase (DNAP); Oren: RNA polimerase (RNAP); Biru: Major capsid protein (MCP); Kuning: Lisozim (lys); Hijau: Ligase (Ligase).	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Supplementary</i>	33
Lampiran 2. Surat izin penelitian	41
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	42

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dinas Kesehatan Jember (2022) melaporkan penderita diabetes di Jember sebanyak 35.951 orang dan 22% diantaranya mengalami ulkus diabetes (Nistiandani *et al.* 2023). Ulkus diabetes adalah komplikasi kronik bagi penderita diabetes ditandai dengan terbentuknya luka terbuka pada tungkai kaki yang disertai keluarnya cairan berbau tidak sedap, serta gangguan pada neuropati sensorik, otonom, motorik (Haskas *et al.*, 2021), dan gangguan vaskuler perifer (Nistiandani *et al.* 2023). Kondisi ulkus diabetes dapat diperparah dengan adanya kontaminasi dari bakteri yang dapat memperlambat proses penyembuhan (Uberoi *et al.*, 2024). Beberapa bakteri yang umumnya terlibat dalam infeksi ulkus diabetes melibatkan jenis – jenis bakteri patogen yang biasanya ditemukan di kulit antara lain *Alcaligenes faecalis*, *Enterobacter* sp., *Eschericia coli*, *Enterococcus faecalis* dan, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella* sp. (Zuliana *et al.*, 2023; Narulita *et al.*, 2019). Risqiyah *et al.* (2022) memperoleh hasil bahwa penyebab terbanyak kasus komplikasi ulkus diabetes di Jember dikarenakan adanya kontaminasi dari bakteri *Alcaligenes faecalis* yang menyebabkan semakin sulit disembuhkan serta meningkatkan risiko amputasi dan kematian (Nistiandani *et al.* 2023).

Penggunaan antibiotik masih menjadi pilihan utama dalam pengobatan dan terapi infeksi bakteri pada ulkus diabetes (Fau, 2024). Namun akibat pola konsumsi obat pasien yang tidak tepat seperti penggunaan antibiotik tanpa resep dokter, tidak di konsumsi sampai habis, dan mengonsumsi antibiotik dalam dosis lebih rendah atau lebih tinggi dari yang direkomendasikan (Supadmo *et al.*, 2024) kini penggunaan antibiotik mengalami tantangan terbesar yaitu tingginya tingkat resistensi antibiotik pada bakteri patogen yang terlibat (Uberoi *et al.*, 2024). Pengembangan antibiotik baru memerlukan proses yang sangat panjang, akibatnya kemungkinan besar pasien tidak mendapatkan penanganan secara cepat dan optimal (Morris & Cerceo, 2020). Di tengah kegawatdaruratan ini, diperlukan alternatif penanganan resistensi bakteri patogen pada ulkus diabetes. Salah satu pendekatan

yang menjanjikan saat ini yaitu dengan penggunaan terapi bakteriofag sebagai musuh alami bakteri (Narulita *et al.*, 2020).

Bakteriofag (fag) adalah virus yang secara spesifik menginfeksi dan menggandakan diri pada bakteri (Kassa, 2021). Bakteriofag Afa-NA1 merupakan sediaan bakteriofag yang didapatkan pada penelitian sebelumnya. Keunggulan penggunaan bakteriofag sebagai alternatif terapi dibandingkan antibiotik yaitu bakteriofag hanya menargetkan jenis bakteri tertentu tanpa memengaruhi bakteri lain atau mikrobiota normal di tubuh pasien. Sebaliknya, antibiotik sering membunuh bakteri secara luas, termasuk flora normal sehingga dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota (Bhunchoth *et al.*, 2015). Bakteriofag memiliki risiko yang lebih rendah untuk menyebabkan efek samping seperti keracunan atau reaksi alergi, yang sering terjadi pada penggunaan antibiotik (Broncano-Lavado *et al.*, 2021). Bakteriofag juga mampu membunuh bakteri yang telah resisten terhadap beberapa antibiotik seperti *ceftriaxone*, *clindamycin*, *cefoperazone*, *ciprofloxacin*, dan *ceftazidime* (Risqiyah *et al.*, 2022). Namun kualitas potensial bakteriofag sebagai agen terapi harus diperhatikan agar dapat menunjukkan hasil efikasi tinggi terhadap penanganan infeksi kronis ulkus diabetes (Naureen *et al.*, 2020).

Bakteriofag yang dapat digunakan untuk terapi harus memiliki karakteristik utama sebagai fag litik (Efimov *et al.*, 2021) tidak mengandung gen toksin, dan setidaknya terdapat lima komponen genetik yang terlibat dalam siklus hidup bakteriofag antara lain; RNA Polimerase, DNA Polimerase, Ligase, Lisozim, dan Protein Kapsid (Yulinery *et al.*, 2016). Salah satu cara untuk menentukan kualitas potensial bakteriofag yaitu dengan mengetahui susunan komponen genetik dalam siklus hidup bakteriofag tersebut (Zakharova *et al.*, 2022). Namun kajian terkait pengenalan berbagai macam komponen genetik yang ada di dalam genom bakteriofag, masih sangat terbatas. Oleh sebab itu, diperlukan suatu kajian yang membahas secara detail mengenai komponen genetik bakteriofag sebagai agen terapi untuk memastikan keefektifitasannya. Kemudian dapat dilakukan suatu analisis bioinformatika, sehingga hasilnya dapat dilihat dari implementasi susunan peta genom berdasarkan komponen genetik pada siklus hidup bakteriofag (Pratiwi, 2021).

Pemetaan genom adalah suatu metode mengidentifikasi lokasi gen dan urutan nukleotida dalam suatu organisme (Ejigu & Jung, 2020). Salah satu metode yang digunakan untuk menganalisis dan menginterpretasi genom yaitu melalui identifikasi susunan *Open Reading Frames* (ORF) (Ismail, 2022). ORF adalah segmen DNA atau RNA yang dapat diterjemahkan menjadi protein, ditandai dengan adanya kodon awal (*start codon*), kodon penghenti (*stop codon*), dan urutan nukleotida yang sesuai untuk sintesis protein (Guerra-Almeida *et al.*, 2021). Pemetaan genom berdasarkan urutan ORF bertujuan untuk mengidentifikasi potensi gen - gen yang berperan dalam meningkatkan kualitas potensial bakteriofag (Dinan *et al.*, 2020). Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang lokasi 5 komponen genetik yang dapat bermanfaat untuk menentukan kualitas bakteriofag sebelum digunakan sebagai agen terapi pengobatan resistensi bakteri pada ulkus diabetes di masa depan (Tarihoran *et al.*, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hasil pemetaan genom ϕ Afa-NA1 dapat mendukung proses pengembangan agen terapi infeksi bakteri patogen ulkus diabetes.

1.3 Batasan Penelitian

- a. Peta genom disusun berdasarkan *Open Reading Frames* (ORF) bakteriofag.
- b. Peta genom bakteriofag dibandingkan dengan tiga bakteriofag lain yang telah terverifikasi keefektifitasannya sebagai agen terapi antara lain; bakteriofag enterobacteria T7 dengan kode akses NC_001604.1, bakteriofag alcaligenes CASP1 kode akses OR960973.1 dan bakteriofag vB_AfaP_QDWS59 dengan kode akses NC_070849.1.
- c. Identifikasi gen – gen potensial yang berperan dalam siklus hidup bakteriofag meliputi; RNA Polimerase, Ligase, DNA polimerase, Major Capsid Protein (MCP), dan Lisozim

1.4 Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis hasil pemetaan genom ϕ Afa-NA1 guna mendukung pengembangannya sebagai agen terapi infeksi bakteri patogen ulkus diabetes.

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Bagi peneliti, dapat memberikan pengalaman dan menambah wawasan untuk mengetahui susunan peta genom bakteriofag ϕ Afa-NA1 yang menginfeksi patogen ulkus diabetes.
- b. Bagi peneliti lain dalam bidang yang sama, kajian mengenai peta genom ϕ Afa-NA1 yang menginfeksi patogen ulkus diabetes ini dapat digunakan untuk bahan penelitian selanjutnya.
- c. Bagi lembaga ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber literasi untuk menambah wawasan terkait bakteriofag patogen ulkus diabetes sehingga dapat membantu pengembangan terapi bakteriofag, serta pencegahan terjadinya komplikasi ulkus bagi penderita diabetes.

BAB 2. TINJAUAN TEORI

2.1 Ulkus Diabetes Pada Penderita Diabetes Melitus

Ulkus diabetes adalah luka terbuka non-traumatik pada kulit kaki penderita diabetes (Gambar 2.1) biasanya terjadi pada sebagian atau seluruh lapisan kulit penderita (Trisnawati *et al.*, 2023) yang sering kali disebabkan oleh tekanan berulang pada kaki disertai komplikasi terkait diabetes, seperti neuropati perifer atau penyakit arteri perifer (Bachri *et al.*, 2022). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia dan Kelompok Kerja Diabetes Internasional, ulkus diabetik adalah infeksi atau kerusakan jaringan yang berhubungan dengan gangguan neurologis dan penyakit pembuluh darah perifer pada ekstremitas bawah (Huang, 2020).



Gambar 2.1 foto klinis ulkus diabetes. (A) Lateral, (B) Dorsal, (C) Telapak Kaki (Sumber : Wang *et al.*, 2024)

Mekanisme terbentuknya ulkus diabetes sangat kompleks dan melibatkan beberapa faktor patofisiologis yang saling berinteraksi diantaranya, neuropati, angiopati dan infeksi. Neuropati merupakan suatu kondisi terjadinya kerusakan saraf yang disebabkan oleh kadar gula darah tinggi yang berlangsung lama sehingga mempengaruhi saraf sensorik di kaki yang mengakibatkan penderita diabetes tidak mampu merasakan sensasi nyeri, panas, atau dingin pada kaki mereka, sehingga luka kecil atau iritasi tidak dapat segera terdeteksi dan diobati (Setyorini *et al.*, 2023). Neuropati motorik menyebabkan atrofi otot tungkai sehingga terjadi deformitas kaki seperti jari kaki yang melengkung atau perubahan pada bentuk kaki, yang meningkatkan tekanan pada titik tertentu di kaki sehingga menyebabkan ulserasi pada kaki (Tarihoran *et al.*, 2019). Angiopati pada penderita ulkus diabetes

adalah kondisi di mana pembuluh darah mengalami kerusakan akibat komplikasi diabetes (Gambar 2.2), yang kemudian berkontribusi pada terbentuknya ulkus diabetes (Soyoye *et al.*, 2021). Interaksi antara neuropati dan angiopati mampu meningkatkan terjadinya infeksi yang akan semakin memperparah terbentuknya ulkus diabetes (Yousif *et al.*, 2024).

2.2 *Alcaligenes faecalis*

Penyebaran ulkus diabetes di jember diperparah dengan adanya kontaminasi bakteri. Hasil pemeriksaan swab pada pasien ulkus diabetes di salah satu klinik jember mengidentifikasi jumlah bakteri yang paling banyak ditemukan berasal dari koloni bakteri *Alcaligenes* (Risqiyah *et al.*, 2022). *Alcaligenes faecalis* adalah salah satu spesies dari genus *Alcaligenes* yang merupakan bakteri Gram negatif, yang berarti pada proses pewarnaan gram dinding selnya tidak mempertahankan pewarna ungu kristal sehingga selnya berwarna merah (Seráfica *et al.*, 2023). Bakteri ini memiliki bentuk basil (batang). Selain itu, *Alcaligenes* bersifat motil, sehingga dapat bergerak dengan bantuan flagela (Beslar *et al.*, 2022), bersifat aerobik mesofilik memerlukan oksigen untuk bertahan hidup dan berkembang biak secara optimal pada suhu diantara 20⁰C - 45⁰C (Aini *et al.*, 2022). Bakteri genus *Alcaligenes* dapat ditemukan di berbagai habitat, termasuk tanaman, tanah, sedimen, residu dari proses bioteknologi, air, dan bahkan sampel klinis dari tubuh manusia atau hewan (Gupta, 2023).

Keberadaannya yang luas menunjukkan kemampuan adaptasi yang luar biasa terhadap lingkungan yang beragam. Salah satu kemampuan menarik dari genus ini adalah ketahanannya terhadap logam berat seperti kromium, serta kemampuan untuk bertahan dalam kondisi lingkungan yang tercemar, seperti yang mengandung polutan organik beracun seperti fenol (Machado *et al.*, 2023). biasanya tampak berwarna putih hingga krem pucat, umumnya berukuran kecil hingga sedang, dengan diameter sekitar 1–3 mm setelah inkubasi selama 24 - 48 jam pada suhu optimal 37⁰C, berbentuk bulat (circular) dengan tepi yang halus (Kohlerschmidt *et al.*, 2021). Permukaan koloni biasanya tampak halus dan mengkilap, licin dan sedikit berlendir (Gupta, 2023).

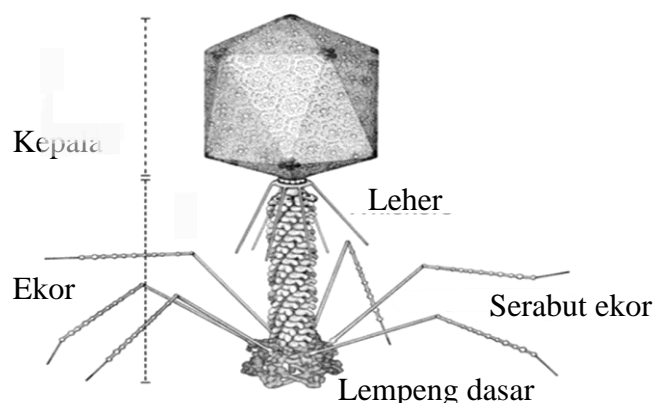
Adapun klasifikasi lengkap *Alcaligenes faecalis* sebagai berikut :

Kingdom	: Bacteria
Filum	: Proteobacteria
Kelas	: Gammaproteobacteria
Ordo	: Burkholderiales
Famili	: Burkholderiaceae
Genus	: <i>Alcaligenes</i>
Spesies	: <i>Alcaligenes faecalis</i>
Sumber	: (Gbif.org, 2024)

2.3 Bakteriofag

2.3.1. Definisi Bakteriofag

Bakteriofag atau yang sering disebut fag didefinisikan sebagai virus yang memiliki kemampuan menginfeksi bakteri (Elois *et al.*, 2023). Bakteriofag merupakan parasit obligat intraseluler, kelangsungan hidupnya bergantung pada organisme inang yang ditumpanginya (Malik *et al.*, 2017). Bakteriofag memiliki karakteristik struktur yang sederhana dengan ukuran berkisar antara 24 – 400 nm (Moineau, 2013). Struktur bakteriofag (Gambar 2.3) terdiri dari protein dan materi genetik, dengan berbagai macam bentuk morfologi.

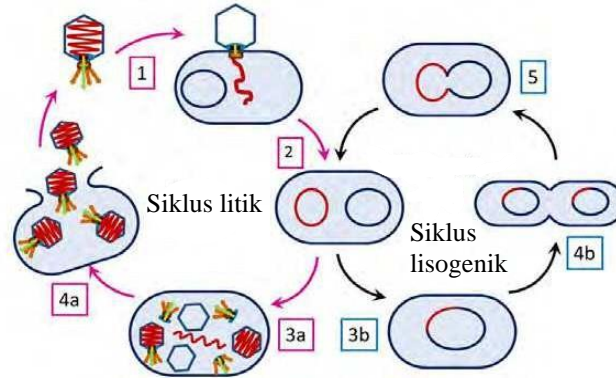


Gambar 2.2 Struktur Bakteriofag. Terdiri dari kepala, materi genetik, lempeng dasar dan serabut ekor. Kepala bakteriofag dikelilingi kapsid yang melindungi materi genetik berupa DNA atau RNA di dalamnya. Ekor berfungsi untuk mengikat sel bakteri (Sumber : Jamal *et al.*, 2018)

Materi genetik bakteriofag terlindungi oleh kapsid protein, yang berfungsi sebagai pelindung (Turner *et al.*, 2023). Materi genetik tersebut dapat berupa DNA atau RNA, baik dalam bentuk double-stranded maupun single-stranded (Schrader, 2014) Ketika menginfeksi bakteri, bakteriofag menghasilkan dua jenis infeksi yaitu bakteriofag litik dan bakteriofag lisogenik (Abdelsattar *et al.*, 2022). Fag bersifat spesifik terhadap inangnya dan hanya menginfeksi sebagian spesies dalam suatu kelompok bakteri sesuai dengan spesifisitasnya (Kassa, 2021). Kespesifikasian inang dari fag inilah yang membuat fag digunakan dalam berbagai aplikasi untuk menghancurkan struktur sel bakteri-bakteri patogen (Broncano-Lavado *et al.*, 2021). Kemampuan infeksi fag terhadap inangnya biasanya ditentukan melalui uji kisaran inang berbeda-beda. Hal tersebut tergantung dari spesies inangnya, sehingga fag yang menginfeksi spesies bakteri yang satu tidak dapat menginfeksi spesies bakteri lain (Abdelsattar *et al.*, 2022). Kemampuan inilah yang dimanfaatkan oleh beberapa peneliti untuk dijadikan agensia terapi pada beberapa kasus serangan patogen dari kelompok bakteri yang dikenal dengan sebutan terapi fag atau *Phage Therapy* (Pirnay, 2020).

Bakteriofag yang dapat digunakan untuk terapi memiliki karakteristik utama sebagai fag litik. Artinya, mereka memiliki kemampuan untuk menginfeksi bakteri dan menghancurkannya dengan cara melisis sel bakteri tersebut (Benler & Koonin, 2020). Bakteriofag litik atau bisa disebut juga fag virulen, dapat menginfeksi sel bakteri inang, berkembang biak, dan kemudian menyebabkan lisis dan kematian dengan sangat cepat (Dennehy & Abedon, 2021). Menurut Leprince & Mahillon (2023) Siklus hidup fag litik dimulai ketika bakteriofag menempel pada permukaan sel bakteri dengan mengenali dan mengikat reseptor spesifik pada dinding sel yang terletak di kapsul bakteri, proses ini disebut tahap adsorpsi. Virus tidak dapat mengadsorpsi dan menginfeksi tanpa adanya reseptor spesifik pada permukaan sel inangnya. Apabila situs reseptor ini berubah karena mengalami mutasi maka inang menjadi resisten terhadap infeksi virus, namun virus yang mengalami mutasi bisa saja tetap dapat melekat pada inang yang telah resisten (Dennehy & Abedon, 2021). Adsorpsi pada tahap awal bersifat reversibel, artinya virus masih bisa lepas jika hanya ujung serabut ekornya yang menempel pada sel.

Sebaliknya, jika ekor virus sepenuhnya mencengkeram sel inang, penempelan menjadi irreversibel, sehingga virus sulit melepaskan diri (Pratiwi, 2021).



Gambar 2.3 Siklus hidup bakteriofag. 1) Bakteriofag menempel pada sel inang dan menginjeksi DNA, 2) Bakteriofag memasuki siklus litik atau lisogenik, 3a) sintesis DNA dan protein baru serta perakitan virion, 4a) Sel mengalami lisis, 3b dan 4b) siklus lisogenik: integrasi genom bakteriofag dengan kromosom sel bakteri (menjadi profage), 5) Profage akan keluar dan memulai siklus litik pada kondisi tertentu (Orlova, 2018).

Pada bagian ujung serabut ekornya (gambar 2.4) fag biasanya memiliki enzim yang dapat menghancurkan peptidoglikan. Enzim tersebut adalah lisozim, aktivitas dari enzim ini dapat membuat lubang kecil pada peptidoglikan (Hyman, 2019) sehingga mampu merusak dinding sel bakteri agar proses injeksi materi genetik lebih mudah. Setelah membentuk lubang, bakteriofag nantinya akan menyuntikkan asam nukleat (DNA atau RNA) masuk ke dalam sel inang, sedangkan kapsid fag tetap berada di luar sel bakteri. Tahap ini disebut tahap penetrasi (Elois *et al.*, 2023). Namun, meskipun fag berhasil menembus dinding sel bakteri, proses perbanyakan fag dan penghancuran sel inang dapat terganggu oleh mekanisme pertahanan bakteri. Contohnya, bakteri mungkin memiliki profage (DNA virus yang sudah ada di dalam genomnya), sistem enzim restriksi-modifikasi DNA, atau gen tertentu yang menghambat perkembangan fag (Grabowski *et al.*, 2021).

Setelah materi genetik bakteriofag masuk ke dalam sel bakteri, bakteriofag akan mengambil alih seluruh mekanisme kerja molekuler di dalam sel bakteri. Proses ini menghentikan aktivitas normal bakteri dan mengarahkan seluruh energi serta sumber daya sel bakteri untuk memproduksi komponen fag baru, seperti protein kapsid dan salinan DNA fag (Hussain *et al.*, 2021). Komponen fag baru

yang telah dibuat pada proses sebelumnya selanjutnya akan dirakit menjadi satu bakteriofag utuh. DNA fag dimasukkan ke dalam kapsid, dan bagian ekor serta serabut ekor juga dipasang, menghasilkan fag yang lengkap dan siap berfungsi. Setelah fag baru matang dan berkembang biak, bakteriofag akan menghancurkan dinding sel bakteri dengan bantuan enzim lisozim yang diproduksi fag (Grabowski *et al.*, 2021). Proses ini nantinya akan menyebabkan sel bakteri pecah (lisis), dan mengakibatkan terlepasnya bakteriofag – bakteriofag baru ke lingkungan untuk mencari bakteri inang lainnya dan memulai siklus infeksi yang baru. Sekitar 10 hingga 100 partikel bakteriofag hadir selama satu langkah lisis (Düzgüneş *et al.*, 2021).

2.3.2. Struktur Genom Bakteriofag

Struktur genom bakteriofag secara molekular terdiri dari beberapa protein yang disintesis oleh bakteriofag guna menjalankan berbagai fungsi penting bagi siklus hidup dan infeksi bakteriofag (Sanz *et al.*, 2021). Fungsi - fungsi ini mencakup pembentukan struktur fag, replikasi materi genetik, pengendalian ekspresi gen, serta lisis sel inang untuk pelepasan partikel fag baru. Berdasarkan fungsinya jenis - jenis protein yang dapat ditemukan pada bakteriofag antara lain protein struktural, protein replikasi, protein lisis dan protein regulasi (Tars, 2020). Protein struktural pada bakteriofag adalah protein yang membentuk bagian fisik atau struktur dari bakteriofag, berfungsi untuk melindungi materi genetik dengan membentuk protein kapsid yang melindungi dan mengemas materi genetik (DNA/RNA) bakteriofag (Paczesny & Bielec, 2020). Fungsi selanjutnya, untuk mengenali dan menempel pada bakteri inang dengan membentuk ekor bakteriofag serta memfasilitasi injeksi materi genetik fag ke dalam sel bakteri (Aslam *et al.*, 2021).

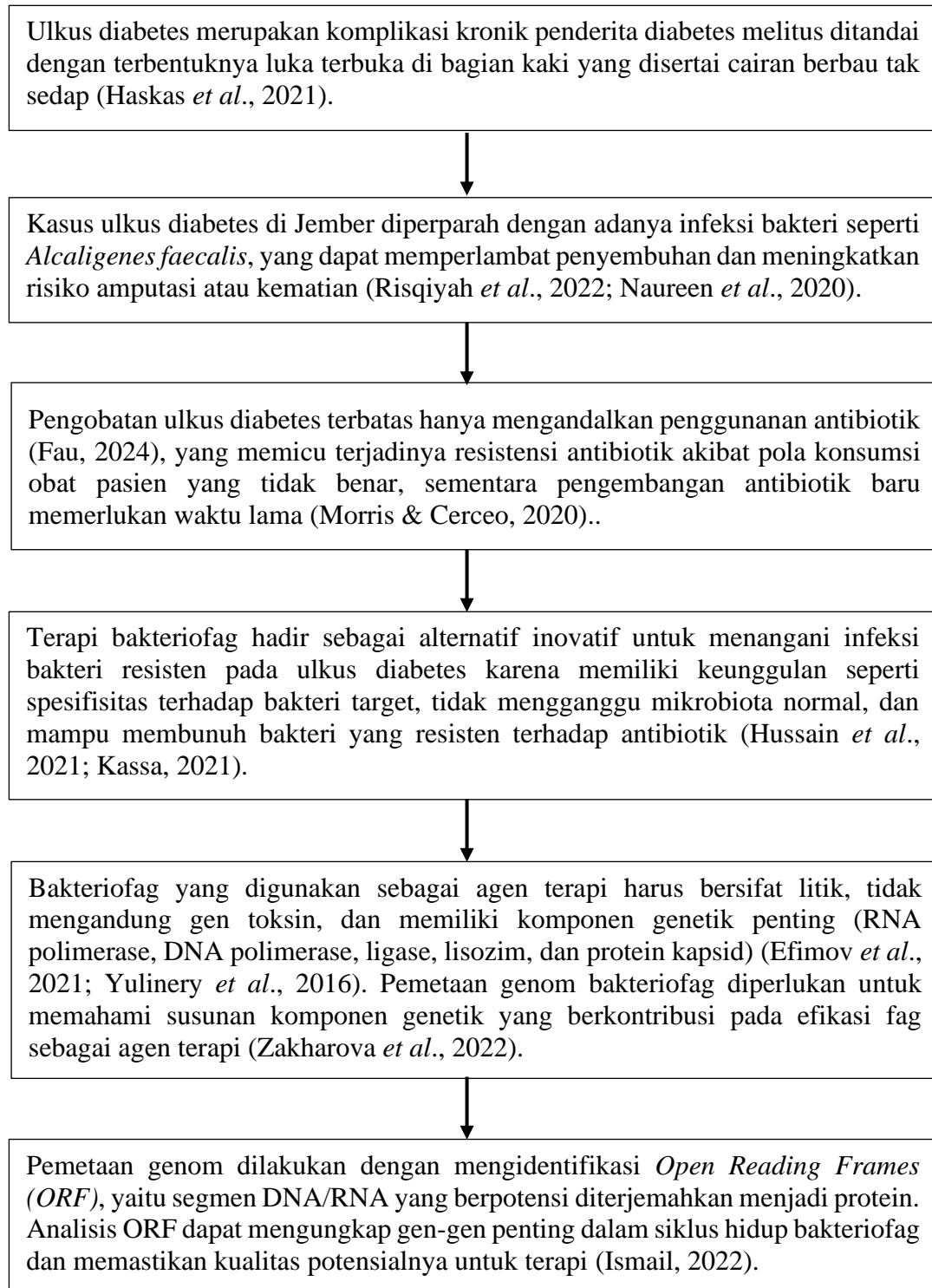
Protein replikasi pada bakteriofag merupakan enzim dan protein lainnya yang terlibat dalam proses penggandaan materi genetik fag di dalam sel inang. Protein-protein ini memastikan salinan baru dari genom fag dapat diproduksi, yang diperlukan untuk penggandaan partikel fag baru (Knecht *et al.*, 2020). Beberapa protein replikasi pada bakteriofag yaitu DNA polimerase berfungsi menambahkan

nukleotida satu per satu ke ujung 3' -OH dari rantai DNA yang sedang tumbuh, helicase berfungsi memisahkan double heliks DNA menjadi dua untai tunggal sehingga memungkinkan DNA polimerase mengakses template DNA dan primase berfungsi mensintesis primer RNA selama proses replikasi DNA (Kohm & Hertel, 2021).

Protein lisis adalah protein yang digunakan oleh bakteriofag untuk menghancurkan dinding sel bakteri sehingga partikel fag baru dapat di lisiskan (Grabowski *et al.*, 2021). Komponen utama protein lisis terdiri dari endolisin dan holin. Endolisin merupakan enzim yang berfungsi untuk menghancurkan dinding sel bakteri inang. Endolisin bekerja dengan cara menghancurkan peptidoglikan, komponen utama dari dinding sel bakteri (Rahman *et al.*, 2021). Holin merupakan protein yang membentuk pori di membran sel bakteri inang, di mana pori ini nantinya akan memungkinkan endolisin untuk mencapai dinding sel dan memulai proses lisis (Seeam *et al.*, 2022). Protein regulasi adalah protein yang mengatur ekspresi genetik fag, memungkinkan fag untuk mengontrol proses infeksi dan siklus hidupnya di dalam sel inang (Hernández & Vives, 2020).

Protein ini menentukan apakah fag akan masuk ke dalam siklus litik atau siklus lisogenik, serta mengatur ekspresi gen yang diperlukan untuk replikasi dan pembentukan partikel fag baru (Dennehy & Abedon, 2021). Komponen penyusun protein regulasi terdiri dari repressor dan antirepressor. Repressor adalah protein yang mengikat ke operator pada DNA fag dan menghambat transkripsi gen-gen yang terlibat dalam siklus litik (Rasmussen *et al.*, 2020). Sedangkan antirepressor adalah protein yang berinteraksi dengan repressor untuk mengubah konformasi atau menghambat aktivitasnya sehingga memungkinkan transkripsi gen-gen untuk siklus litik (Nyíri *et al.*, 2024).

2.4 Kerangka Berpikir



Gambar 2.4 Kerangka berpikir

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorium yang membahas berbagai macam susunan gen - gen penting bakteriofag terhadap patogen ulkus diabetes dengan menggunakan pendekatan Bioinformatika.

3.2 Populasi dan Sampel/Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kedokteran Molekuler *gedung Center for Development of Advanced Science and Technology* (CDAST) Universitas Jember. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus sampai Desember 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Sampel berupa bakteri *Alcaligenes faecalis* Strain T17, dan bakteriofag Afa-NA1 yang didapatkan dari penelitian sebelumnya, Afa merupakan singkatan dari *Alcaligenes faecalis*, dan NA merupakan singkatan dari penemu bakteriofag ini yaitu Narulita dan Arrachmi, sedangkan angka 1 menandakan jenis dari bakteriofag. Kemudian akan dilakukan pemetaan genom bakteriofag berdasarkan hasil *sequencing* dan susunan *open reading frames* (ORF).

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1. Peremajaan Bakteri

Peremajaan isolat bakteri *Alcaligenes faecalis* dengan kode “KI” yang diperoleh dari Laboratorium Kedokteran Molekuler Universitas Jember, dilakukan melalui prosedur penumbuhan dalam media cair Luria bertani (Miller). Sebanyak 500 μ L suspensi bakteri *Alcaligenes faecalis* ditambahkan ke dalam media cair, kemudian diinkubasi pada suhu ruang selama 30 menit. Setelah proses inkubasi selesai, isolat bakteri yang di remajakan tersebut digunakan sebagai bahan uji untuk tahapan selanjutnya.

3.4.2. Perbanyak Bakteriofag

Perbanyak bakteriofag dilakukan dengan metode *spot test* menggunakan medium nutrient agar (NA) (Narulita, *et al.*, 2018). Isolat bakteri yang akan dispotkan adalah bakteri pada fase logaritmik (± 30 menit inkubasi). Setelah 14 mencapai umur logaritmik, suspensi bakteri sebanyak 300 μL dicampurkan dengan medium *Top Agar* yang masih dalam kondisi cair dengan suhu $\pm 45^\circ\text{C}$ (hangat kuku). Campuran bakteri dan top agar di gojok dan dituangkan di atas medium NA yang menjadi medium lapisan bawah. Medium yang telah memadat kemudian ditetesi dengan partikel bakteriofag sebanyak 5 μL . Spot ini dilakukan hingga menutupi seluruh lapisan *Top Agar*. Medium yang telah dilakukan spot test kemudian diinkubasi selama 24 jam. Hasil spot test kemudian digojok dengan *SM Buffer*, diinkubasi dalam suhu 4°C *overnight*. Suspensi partikel yang telah didapat kemudian di sentrifugasi dengan kecepatan 12000 rpm dalam suhu 4°C selama 15 menit. Supernatan yang didapat kemudian dilakukan filtrasi dengan membran filter berukuran 0.22 μm . Isolat bakteriofag yang terdapat dalam SM buffer digunakan untuk uji selanjutnya sebagai isolat kerja (*work culture*).

3.4.3. Sequencing Genom Bakteriofag

Sebanyak 600 μL sampel bakteriofag $\phi\text{Afa-NA1}$ di masukkan kedalam *microtube* untuk dikirim ke pusat makrogen Korea Selatan *Humanizing Genomics-Macrogen* dan dilakukan proses sequencing dengan menggunakan metode *Next Generation Sequencing* (NGS) sehingga menghasilkan data analisis *Whole Genome Sequencing* (WGS). Data WGS yang diperoleh kemudian melewati tahap *quality control* di PT Biotek Indoprime. Hasil akhir pada proses NGS didapatkan anotasi mentah basa nukleotida dalam format fasta yang selanjutnya diproses menggunakan alat Pharokka (Version 1.3.2) pada Galaxy Europe (<https://usegalaxy.eu/>). File hasil anotasi dianalisis dengan *software* Geneious Prime (<https://www.geneious.com/>) untuk menghasilkan anotasi genom lengkap (Kim *et al.*, 2019).

3.4.4. Ilustrasi peta genom

Peta genom dibuat menggunakan Adobe Illustrator, setelah mengetahui bagaimana susunan gen - gen bakteriofag yang diperoleh dari software Geneious

Prime, selanjutnya mengumpulkan informasi genetik seperti urutan gen, lokasi, panjang, dan arah transkripsi dari tiga bakteriofag pembanding dari website NCBI.

3.5 Analisis Bioinformatika

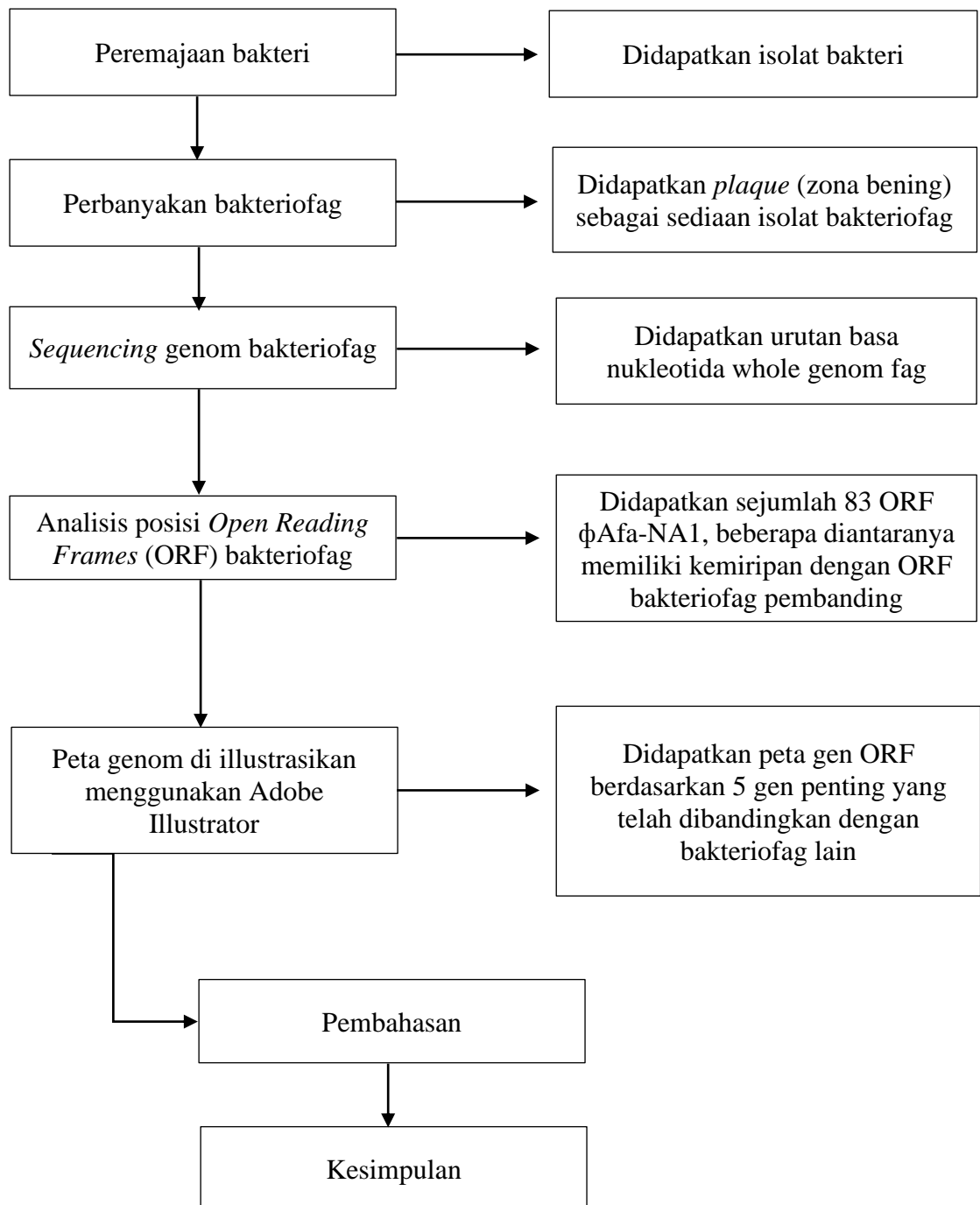
Identifikasi dan anotasi gen diterjemahkan menggunakan server RAST dan ORFfinder. ORF potensial yang lebih besar dari 150 bp (50 kodon) diidentifikasi menggunakan Glimmer. Pencarian homologi dilakukan dengan menggunakan BLAST terhadap database urutan NCBI. Dalam analisis *Open Reading Frame* (ORF), nilai E-value digunakan untuk menilai signifikansi kesamaan antara sekuens yang dianalisis dengan sekuens dalam basis data. E-value (nilai harapan) menunjukkan jumlah kesamaan yang diharapkan terjadi secara kebetulan; semakin kecil nilai E-value, semakin signifikan kesamaan tersebut.

Ketentuan Umum Nilai E-value:

- E-value $\leq 0,01$: Menunjukkan kesamaan yang sangat signifikan, mengindikasikan bahwa sekuens tersebut kemungkinan memiliki homologi yang nyata.
- E-value antara 0,01 dan 1: Menunjukkan kesamaan yang mungkin signifikan, tetapi memerlukan analisis lebih lanjut untuk memastikan relevansinya.
- E-value > 1 : Menunjukkan bahwa kesamaan kemungkinan terjadi secara kebetulan dan mungkin tidak memiliki relevansi biologis.

Dalam konteks identifikasi ORF, nilai E-value yang rendah (misalnya, $\leq 0,01$) umumnya digunakan sebagai batas untuk menentukan apakah suatu sekuens memiliki kesamaan yang signifikan dengan gen atau protein yang sudah dikenal. Hal ini membantu dalam penentuan fungsi potensial dari ORF yang diidentifikasi (Kawasaki *et al.*, 2016).

3.6 Alur Penelitian



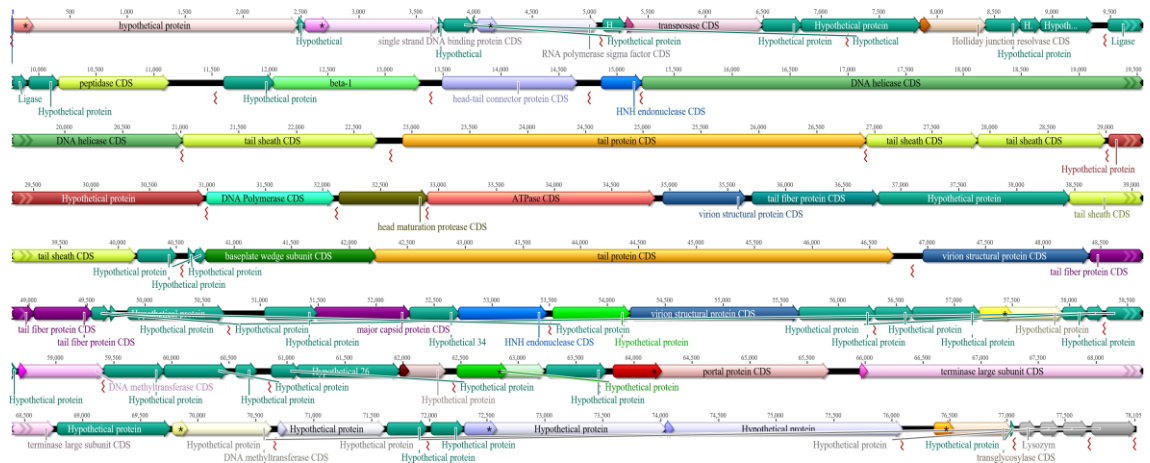
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

4.1.1. Susunan Genom ϕ Afa-NA1

Hasil analisis sekuensing menunjukkan bahwa genom ϕ Afa-NA1 berupa DNA beruntai ganda (dsDNA) dengan ukuran 78.105 bp dan memiliki kandungan G+C 45,8%. DNA genom ini berbentuk linier (Gambar 4.1) dan tidak memiliki ujung lengket (*cohesive ends*) sebagaimana di buktikan dengan ketiadaan oligomer setelah perlakuan pemanasan.



Gambar 4.1 Susunan genom ϕ Afa-NA1

4.1.2. Hasil Penyelarasan *Open Reading Frames* (ORF)

Hasil anotasi berdasarkan prediksi orf ditemukan total 83 orf yang tersebar di sepanjang genom bakteriofag ini. Setiap orf dianalisis untuk mengidentifikasi fungsi potensialnya. Berdasarkan pencocokan BLAST dengan NCBI basis data genom bakteriofag terdapat sebanyak 34 orf ϕ Afa-NA1 memiliki kecocokan terhadap sekuens genom ϕ CASP1 49 diantaranya diidentifikasi sebagai protein non struktural (*hypothetical protein*). Semua ORF diorientasikan dalam arah yang sama dan banyak ORF memiliki kodon penghenti (*stop codon*) yang bertumpang tindih atau sangat dekat dengan kodon awal (*start codon*) dari ORF berikutnya.

```

I  SKSNLTSGQIETVLDTLNDCLAEEVENTNAFDVQLAYLISLITSNKKRKPYNAESRERA
+KSNLT  GQIE+V+DT+L+DCL E+VENT+  FDVQL  YL+  L+TSNKKRKPYNAE+RERA
II NKSNTLGGQIESVMDTMLHDCLREIVENTDIFDVQLTYLLGLVTSNKKRKPYNAE+RERA

```

Gambar 4.2 Hasil penyelarasan identifikasi protein RNA Polimerase berdasarkan open reading frame (I) orf-7 ϕ Afa-NA1, (II) orf-4 ϕ CASP1

Susunan orf-4 ϕ CASP1 (Gambar 4.2) berdasarkan basis data genom NCBI merupakan protein RNA polimerase, setelah dilakukan penyelarasan dengan orf-7 ϕ Afa-NA1 menunjukkan kesamaan yang sangat signifikan dengan nilai e-value $\leq 0,01$ yaitu $1e52$ atau 10^{-52} . Hasil ini mengindikasikan bahwa kedua sekuens tersebut kemungkinan berasal dari gen atau protein yang sama, sehingga orf-7 ϕ Afa-NA1 dapat diidentifikasi sebagai RNA polimerase.

```

I  TNKGGKHFDIKDAQQNFLRNVIIAINKYDSSRGALVSYVKKWILNAQTCNSADHEYGIAYT
+TN+GK  +D  KD  +QNFLRNVIIAINKYDSSRGA+VSY  KWWILNAQTC+S++HEYGIAYT
II TNRGKLYDSKDVRRQNFLRNVIIAINKYDSSRGAIVSYTKWWILNAQTCSSSEHEYGIAYT

```

Gambar 4.3 Hasil penyelarasan identifikasi protein ligase berdasarkan open reading frame (I) orf-16 ϕ Afa-NA1, (II) orf-22 ϕ vB_AfaP_QDWS595

Susunan orf-22 ϕ vB_AfaP_QDWS595 (Gambar 4.3) berdasarkan basis data genom NCBI merupakan protein ligase, setelah dilakukan penyelarasan dengan orf-16 ϕ Afa-NA1 menunjukkan kesamaan yang sangat signifikan dengan nilai e-value $\leq 0,01$ yaitu $1e10$ atau 10^{-10} . Hasil ini mengindikasikan bahwa kedua sekuens tersebut kemungkinan berasal dari gen atau protein yang sama, sehingga orf-16 ϕ Afa-NA1 dapat diidentifikasi sebagai ligase.

```

I  INVAAICKNEEKFIVRFLDHVKDADSICIVDTGSTDSTIQLIETWCAAHPDVAVNILLD-
+VAAIC+NEEK  +  FL+HV  AD+I  IVDTGSTD+T++  IE  +  HP++  +D
II VCVAaicRNEEKNMEAFLNHVAKADAISIVDTGSTDNTVRFIERF--NHPELHFAYDIDP

```

Gambar 4.4 Hasil penyelarasan identifikasi protein DNA Polimerase berdasarkan open reading frame (I) orf-29 ϕ Afa-NA1, (II) orf-31 ϕ vB_AfaP_QDWS595

Susunan orf-31 ϕ vB_AfaP_QDWS595 (Gambar 4.4) berdasarkan basis data genom NCBI merupakan protein DNA polimerase, setelah dilakukan penyelarasan dengan orf-29 ϕ Afa-NA1 menunjukkan kesamaan yang sangat signifikan dengan nilai e-value $\leq 0,01$ yaitu $1e42$ atau 10^{-42} . Hal ini mengindikasikan bahwa kedua sekuens tersebut kemungkinan berasal dari gen atau protein yang sama, sehingga orf-29 pada ϕ Afa-NA1 dapat diidentifikasi sebagai DNA polimerase.

```

I  TGNTGAIGPTGGETGSPGPTGPTGPTGMPGRDSQINEYVVSQ LVPNTNEPIVGAYIGSER
   TGNTG +G TG TG+ GPTG TGPTG PGRD+ I+EY +Q +DP T I A++GS R
II TGNTG PVGATGNTGAVGPTGATGPTGNPGRDAAIDEYRTAQALDPVTGAVIPNAWVGSNR

```

Gambar 4.5 Hasil penyelarasan identifikasi protein kapsid berdasarkan open reading frame (I) orf-42 ϕ Afa-NA1, (II) orf-57 ϕ vB_AfaP_QDWS595

Susunan orf-57 ϕ vB_AfaP_QDWS595 (Gambar 4.5) berdasarkan basis data genom NCBI merupakan protein kapsid, setelah dilakukan penyelarasan dengan orf-42 ϕ Afa-NA1 menunjukkan kesamaan yang sangat signifikan dengan nilai $e\text{-value} \leq 0,01$ yaitu $1e36$ atau 10^{-36} . Hal ini mengindikasikan bahwa kedua sekuens tersebut kemungkinan berasal dari gen atau protein yang sama, sehingga orf-42 pada ϕ Afa-NA1 dapat diidentifikasi sebagai protein kapsid (MCP).

```

I  DGPRNLGRSRSMMAASMFQPDQLVWLDIDEYFSDPNWCAVLRDLNPMGP--VYIEMHNGD
   +G RNLG SR++AA+ F D L+VWLDIDE FSDP+W L+ L P P V I MHNG
II NGRNLTGESRNLAAPFQPDDLIVWLDIDERFSDPDWVESLKSL-PAVPDTVRINMHNGG

```

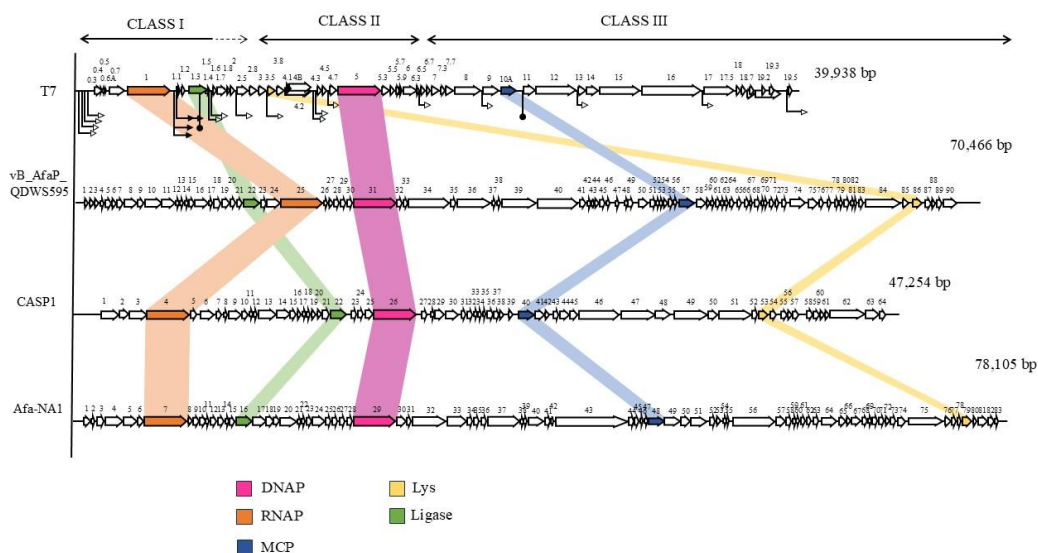
Gambar 4.6 Hasil penyelarasan identifikasi protein lisozim berdasarkan open reading frame (I) orf-79 ϕ Afa-NA1, (II) orf-86 ϕ vB_AfaP_QDWS595

Susunan orf-86 ϕ vB_AfaP_QDWS595 (Gambar 4.6) berdasarkan basis data genom NCBI merupakan protein lisozim, setelah dilakukan penyelarasan dengan orf-79 ϕ Afa-NA1 menunjukkan kesamaan yang sangat signifikan dengan nilai $e\text{-value} \leq 0,01$ yaitu $1e6$ atau 10^{-6} . Hal ini mengindikasikan bahwa kedua sekuens tersebut kemungkinan berasal dari gen atau protein yang sama, sehingga orf-79 pada ϕ Afa-NA1 dapat diidentifikasi sebagai protein lysozym.

4.1.3. Peta Genom Bakteriofag

Setelah mengetahui susunan orf fag pembanding, keseluruhan orf bakteriofag disejajarkan untuk membentuk peta genom (Gambar 4.7), yang dibagi menjadi tiga kelas (Kelas I, Kelas II, dan Kelas III). Pembagian kelas ini berdasarkan pada struktur genetik dan mekanisme replikasi bakteriofag, mengacu pada penelitian Kawasaki *et al.*, 2016. Kelas I mengandung satu gen penting yang berperan dalam proses transkripsi genetik, biasanya ditemukan pada fase awal siklus hidup bakteriofag. Kelas II mengandung satu gen penting yang berfungsi untuk mengkodekan gen - gen metabolisme DNA. Sedangkan Kelas III mengandung gen yang akan membentuk protein struktural untuk bakteriofag

(Dunn dan Studier 1983). Gen homolog di antara berbagai bakteriofag dihubungkan dengan pita berwarna, yang menggambarkan area dengan kesamaan susunan gen atau protein



Gambar 4.7 Analisis perbandingan antara empat genom bakteriofag yang berbeda: T7, vB_AfaP_QDWS595, CASP1, dan Afa-NA1. Pink: DNA polimerase (DNAP); Oren: RNA polimerase (RNAP); Biru: Major capsid protein (MCP); Kuning: Lisozim (lys); Hijau: Ligase (Ligase).

4.2 Pembahasan

Penelitian ini berhasil memetakan genom ϕ Afa-NA1 berdasarkan susunan *Open Reading Frames* (ORF) menggunakan pendekatan bioinformatika. Genom bakteriofag yang digunakan sebagai pembandingan dalam penelitian ini memiliki panjang yang beragam. Panjang genom bakteriofag dinyatakan dalam satuan pasangan basa (*base pair* atau bp), dengan rincian sebagai berikut T7: 39.938 bp; vB_AbaP_QDWS: 70.466 bp; CASP1: 47.254 bp; dan Afa-NA1: 78.105 bp. Panjang genom bakteriofag yang sesuai untuk aplikasi terapi bervariasi tergantung pada jenis bakteriofag dan target terapinya. Berdasarkan panjangnya Hatfull & Hendrix (2012), membagi bakteriofag ke dalam tiga kelompok: (i) bakteriofag dengan genom kecil (30.000-50.000 bp) seperti pada bakteriofag T7; (ii) bakteriofag dengan genom menengah (50.000-100.000 bp) seperti pada bakteriofag

Pseudomonas; (iii) *Jumbo phage* (>100.000 bp) seperti pada bakteriofag *Myoviridae*.

Genom bakteriofag yang kecil mempermudah manipulasi genetik dan memungkinkan produksi fag dalam waktu singkat tanpa membentuk fag laten (Schneider, 2021). Namun karena ukuran genom nya kecil terdapat kekurangan pada pengaplikasiannya yaitu beberapa bakteriofag tidak memiliki enzim tambahan yang efisien untuk memecah biofilm atau menargetkan bakteri resisten antibiotik. Enzim tambahan ini dapat berupa endolysin dan holin yang banyak ditemukan pada bakteriofag genom menengah dan *Jumbo phage* (Zhang *et al.*, 2022). Bakteriofag hasil penelitian ini telah sesuai karena memiliki ukuran 78.105 bp yang termasuk dalam kategori bakteriofag genom menengah serta memiliki enzim tambahan yang berupa lisozim, sehingga dapat lebih efisien menargetkan bakteri resisten antibiotik.

Kandungan GC (Guanin-Sitosin) dalam genom bakteriofag merupakan salah satu parameter penting yang dapat mempengaruhi stabilitas genetik dan karakteristik molekul DNA. Kandungan GC yang baik biasanya bergantung pada jenis bakteriofag dan kondisi lingkungan di mana fage tersebut hidup. Menurut Brüssow (2019) bakteriofag cenderung memiliki kandungan GC yang serupa dengan genom inangnya, seperti pada bakteriofag yang menginfeksi bakteri gram-positif (*Streptococcus* atau *Lactobacillus*) memiliki kandungan GC yang lebih rendah sekitar 30-40%, namun bakteriofag yang menginfeksi bakteri gram-negatif (*Escherichia coli*) cenderung memiliki kandungan GC lebih tinggi sekitar 40-60%. Selaras dengan pernyataan Brüssow (2019) bakteriofag hasil penelitian ini menginfeksi bakteri gram negatif yaitu *Alcaligenes faecalis* dengan kandungan GC 45,8% sehingga dapat dikatakan bahwa genom bakteriofag ini berpotensi baik apabila digunakan sebagai agen terapi.

Peta genom bakteriofag menunjukkan keberadaan protein fungsional yang berperan penting dalam siklus hidup bakteriofag dan interaksinya dengan sel inang. Protein fungsional ini mencakup RNA polimerase yang berperan dalam transkripsi DNA fag menjadi RNA, sebagai langkah awal sintesis protein bakteriofag. Untuk menyambungkan potongan DNA yang terbentuk selama proses replikasi, protein ligase berperan menjaga stabilitas genom fag (Zhang *e al.*, 2022). Selain itu,

terdapat protein yang mendukung replikasi genom fag, seperti DNA polimerase, yang memastikan genom fag direplikasi dengan cukup untuk menghasilkan salinan bakteriofag baru. Protein fungsional lainnya adalah Major Capsid Protein (MCP), yang bertanggung jawab dalam proses perakitan struktur fag dengan membentuk kapsid sebagai pelindung materi genetiknya. Terakhir, terdapat enzim seperti lisozim, yang berfungsi mendegradasi dinding sel bakteri untuk membantu bakteriofag menembus lapisan pelindung bakteri selama tahap lisis (Federici *et al.*, 2021).

Peta genom bakteriofag Afa-NA1 juga masih menunjukkan adanya protein yang berhasil diprediksi berdasarkan analisis genetik, tetapi fungsi biologis atau keberadaannya belum diverifikasi secara eksperimental, protein ini dikenal sebagai hypothetical protein (Switt *et al.*, 2015). Meskipun hypothetical protein memiliki urutan nukleotida yang valid, namun protein ini tidak memiliki kesamaan signifikan dengan protein lain yang telah diketahui (Turner *et al.*, 2023). Hypothetical protein mungkin memiliki peran biologis penting yang belum teridentifikasi, seperti enzim baru, regulator genetik, protein struktural ataupun bisa mengidentifikasi adanya gen toksin pada bakteriofag (Sanz-Gaitero *et al.*, 2021). Dengan banyaknya temuan hypothetical protein (lampiran hal 33) pada bakteriofag Afa-NA1 sehingga diduga bakteriofag ini dapat optimal dalam proses terapi, namun diperlukan uji lanjutan untuk memastikan tidak ada gen toksin yang terkandung dalam bakteriofag ini.

Genom ϕ Afa-NA1 memiliki beberapa karakteristik antara lain: (i) gen yang diprediksi untuk RNA polimerase (RNAP) terletak di wilayah gen awal Kelas I, serupa dengan pola yang ditemukan pada bakteriofag T7; (ii) gen yang diprediksi untuk DNA ligase (DNAL) terletak setelah orf RNAP, sesuai dengan yang ditemukan pada bakteriofag *Alcaligenes* phage vB AfaP QDWS595 (Jing *et al.*, 2022), Namun hal ini berbeda dengan *alcaligenes* phage CASP1 yang terletak di wilayah awal Kelas II. Perbedaan lokasi gen DNAL menunjukkan adanya variasi dalam mekanisme replikasi dan adaptasi bakteriofag terhadap inangnya. Meskipun kedua bakteriofag ini memiliki inang yang sama yaitu *Alcaligenes*, perbedaan lokasi DNAL mencerminkan variasi evolusi dan strategi adaptasi masing-masing fag terhadap kondisi biologis inangnya; (iii) terdapat beberapa faktor yang dapat

mempengaruhi hasil lokasi gen yang berbeda seperti kondisi intraseluler bakteriofag yang dapat memengaruhi ekspresi gen dan proses replikasi, adanya rekombinasi genetik yang mengatur ulang urutan gen, mutasi yang mengubah struktur genom, serta transfer gen horizontal yang memungkinkan pertukaran gen antar organisme berbeda (Hibstu *et al.*, 2022). Faktor-faktor ini berkontribusi pada evolusi genom bakteriofag, menciptakan diversifikasi pola genetik meskipun memiliki inang yang sama. Penelitian oleh Doherty *et al.*, (1996) mendukung pandangan bahwa faktor-faktor ini memainkan peran penting dalam membentuk variasi lokasi gen pada bakteriofag.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Hasil analisis sekuensing genom ϕ Afa-NA1 berupa DNA beruntai ganda (dsDNA) berukuran 78.105 bp dengan kandungan G+C 45,8%. Genom ϕ Afa-NA1 berhasil diurutkan susunan *Open Reading Frames* (ORF) dan didapatkan sebanyak 83 orf. Adapun struktur gen penting untuk siklus hidup yang didapatkan orf-7 RNA polimerase, orf-16 Ligase, orf-29 DNA polimerase, orf-42 protein kapsid dan orf-79 lisozim. Berdasarkan keberadaan lima gen penting ini dapat dikatakan bahwa ϕ Afa-NA1 memiliki potensi yang baik untuk digunakan sebagai agen terapi ulkus diabetes.

5.1 Saran

Perlu dilakukan analisis lanjutan untuk mengidentifikasi fungsi gen - gen lain yang belum terprediksi yang terdapat dalam bakteriofag Afa-NA1.

DAFTAR PUSTAKA

- Afonso, A. C., Oliveira, D., Saavedra, M. J., Borges, A., & Simões, M. (2021). Biofilms in diabetic foot ulcers: impact, risk factors and control strategies. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8278.
- Abdelsattar, A., Dawoud, A., Makky, S., Nofal, R., Aziz, R. K., & El-Shibiny, A. (2022). Bacteriophages: From isolation to application. *Current pharmaceutical biotechnology*, 23(3), 337-360.
- Aini, A., Ustiawaty, J., Kurniawan, E., & Maulana, A. (2022). Isolate and Characterization of Lactic Acid Bacteria (LAB) in Local Nira as Probiotic Starter Candidates. *Jurnal Biologi Tropis*, 22(4), 1195-1203.
- Aslam, B., Arshad, M. I., Aslam, M. A., Muzammil, S., Siddique, A. B., Yasmeen, N., ... & Baloch, Z. (2021). Bacteriophage proteome: insights and potentials of an alternate to antibiotics. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(3), 1171-1193.
- Bachri, Y., Prima, R., & Putri, S. A. (2022). Faktor-faktor resiko yang berhubungan dengan kejadian ulkus kaki diabetik pada pasien diabetes melitus di RSUD Prof. Dr. Ma. Hanafiah, SM Batusangkar tahun 2022. *Jurnal Inovasi Penelitian*, 3(1), 4739-4750.
- Benler, S., & Koonin, E. V. (2020). Phage lysis-lysogeny switches and programmed cell death: Danse macabre. *BioEssays*, 42(12), 2000114.
- Beslar, S. Y., Ethica, S. N., Fitria, M. S., & Ernanto, A. R. (2022). Deteksi Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* Isolat Pus Luka Berbasis Polymerase chain reaction dengan Target Gen Pengkode Flagelin flic. In *Prosiding Seminar Nasional Unimus* (Vol. 5).
- Bhunchoth, A., Phironrit, N., Leksomboon, C., Chatchawankanphanich, O., Kotera, S., Narulita, E., Kawasaki, T., Fujie, M., & Yamada, T. (2015). Isolation of *Ralstonia solanacearum* -infecting bacteriophages from tomato fields in Chiang Mai, Thailand, and their experimental use as biocontrol agents. *Journal of Applied Microbiology*, 118(4), 1023–1033. <https://doi.org/10.1111/jam.12763>
- Broncano-Lavado, A., Santamaría-Corral, G., Esteban, J., & García-Quintanilla, M. (2021). Advances in Bacteriophage Therapy against Relevant MultiDrug-Resistant Pathogens. *Antibiotics*, 10(6), 672. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060672>

- Brüssow, H. (2019). Population genomics of bacteriophages. *Population Genomics: Microorganisms*, 297-334.
- Cahyaningtyas, U., dan Werdiningsih. R. (2022). Analisis faktor lama penyembuhan kaki diabetes ulkus diabetikum pada pasien dm tipe 2. *Jurnal Media Administrasi*, 7(1), 28-39.
- Corrêa, R. C., Heleno, S. A., Alves, M. J., & Ferreira, I. C. (2020). Bacterial resistance: Antibiotics of last generation used in clinical practice and the arise of natural products as new therapeutic alternatives. *Current pharmaceutical design*, 26(8), 815-837.
- Dinan, A. M., Lukhovitskaya, N. I., Olendraite, I., & Firth, A. E. (2020). A case for a negative-strand coding sequence in a group of positive-sense RNA viruses. *Virus Evolution*, 6(1).
- Dennehy, J. J., & Abedon, S. T. (2021). Phage infection and lysis. *Bacteriophages: biology, technology, therapy*, 341-383.
- Düzgüneş, N., Sessevmez, M., & Yildirim, M. (2021). Bacteriophage therapy of bacterial infections: the rediscovered frontier. *Pharmaceuticals*, 14(1), 34.
- Elois, M. A., Silva, R. D., Pilati, G. V. T., Rodríguez-Lázaro, D., & Fongaro, G. (2023). Bacteriophages as biotechnological tools. *Viruses*, 15(2), 349.
- Emile, R. M., & Michael, R. J. (2017). *Peripheral artery disease 2nd edition*. New Jersey : John Wiley & Sons.
- Ejigu, G. F., & Jung, J. (2020). Review on the computational genome annotation of sequences obtained by next-generation sequencing. *Biology*, 9(9), 295.
- Fau, P. (2024). Pengaruh personal hygiene dengan gejala infeksi luka ulkus diabetikum pada pasien diabetes mellitus tipe 2 RSUD FL. Tobing. *SINERGI: Jurnal Riset Ilmiah*. 1(7), 598 - 605.
- Federici, S., Nobs, S. P., & Elinav, E. (2021). Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity. *Cellular & molecular immunology*, 18(4), 889-904.
- Gastaldi, G., Pannier, F., Roztočil, K., Lugli, M., Mansilha, A., Haller, H., & Van Rijn, M. J. (2021). Chronic venous disease and diabetic microangiopathy: pathophysiology and commonalities. *Int Angiol*, 40(6), 457-69.
- Grabowski, Ł., Łeppek, K., Stasiłójć, M., Kosznik-Kwaśnicka, K., Zdrojewska, K., Maciąg-Dorszyńska, M., ... & Węgrzyn, A. (2021). Bacteriophage-encoded

enzymes destroying bacterial cell membranes and walls, and their potential use as antimicrobial agents. *Microbiological research*, 248, 126746.

- Guerra-Almeida, D., Tschoeke, D. A., & Nunes-da-Fonseca, R. (2021). Understanding small ORF diversity through a comprehensive transcription feature classification. *DNA Research*, 28(5), dsab007.
- Gupta, M. K. (2023). Isolation of microorganisms. In *Basic Biotechniques for Bioprocess and Bioentrepreneurship* (pp. 3-21). Academic Press. ISBN: 9780128161098
- Han, J., Luo, L., Marcelina, O., Kasim, V., & Wu, S. (2022). Therapeutic angiogenesis-based strategy for peripheral artery disease. *Theranostics*, 12(11), 5015.
- Haskas, Y., Ikhsan dan Restika, I. (2021). Evaluasi Ragam Metode Perawatan Luka Pada Pasien Dengan Ulkus Diabetes: *Literature Review*. *Jurnal Keperawatan Priority*, 4(2): 12-28.
- Hatfull, G. F., & Hendrix, R. W. (2011). Bacteriophages and their genomes. *Current opinion in virology*, 1(4), 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.009>
- Hernández, S., & Vives, M. J. (2020). Phages in anaerobic systems. *Viruses*, 12(10), 1091
- Hibstu, Z., Belew, H., Akelew, Y., & Mengist, H. M. (2022). Phage therapy: a different approach to fight bacterial infections. *Biologics: Targets and Therapy*, 173-186.
- Huang, C. (2020). *Diabetic foot ulcer with Alcaligenes faecalis infection*. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*, 26(3), 128-133.
- Hussain, W., Ullah, M. W., Farooq, U., Aziz, A., dan Wang, S. (2021). *Bacteriophage-based advanced bacterial detection: Concept, mechanisms, and applications*. *Biosensors and Bioelectronics*, 177, 112973.
- Ismail, H. D. (2022). *Bioinformatics: a practical guide to NCBI databases and sequence alignments*. Chapman and Hall/CRC.
- Jing, Y., Lin, H., Ning, H., & Wang, J. (2022). Complete genome analysis of the novel *Alcaligenes faecalis* phage vB_AfaP_QDWS595. *Archives of Virology*, 167(3), 931–934.
- Kassa, T. (2021). *Bacteriophages against pathogenic bacteria and possibilities for future application in Africa*. *Infection and Drug Resistance*, 17-31.

- Kim, J., Kim, G. H., Lee, N. G., Lee, J. S., & Yoon, S. S. (2019). Whole-genome sequencing and genomic analysis of a virulent bacteriophage infecting *Bacillus cereus*. *Intervirology*, *61*(6), 272-280.
- Kohlerschmidt, D. J., Mingle, L. A., Dumas, N. B., & Nattanmai, G. (2021). Identification of aerobic Gram-negative bacteria. In *Practical handbook of microbiology*. CRC Press.
- Kohm, K., & Hertel, R. (2021). The life cycle of SP β and related phages. *Archives of Virology*, *166*(8), 2119-2130.
- Knecht, L. E., Veljkovic, M., & Fieseler, L. (2020). Diversity and function of phage encoded depolymerases. *Frontiers in microbiology*, *10*, 2949.
- Kulla, P. D. K., & Herrani, R. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Bawang Lanang (*Allium sativum* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Journal Of Healthcare Technology And Medicine*, *8*(2), 1408-1420.
- Larsson, D. G., & Flach, C. F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, *20*(5), 257-269.
- Leprince, A., & Mahillon, J. (2023). Phage adsorption to gram-positive bacteria. *Viruses*, *15*(1), 196.
- Malik, D.J., I.J. Sokolov, G.K. Vinner, F. Mancuso, S. Cinquerrui, G.T. Vladislavljevic, M.R. Clokie, N.J. Garton, A.G. Stapley, dan A. Kirpichnikova. (2017). Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Advances in colloid and interface science*, *249*: 100-133
- Mastrototaro, L., dan Roden. M. (2021). *Insulin resistance and insulin sensitizing agents*. *Metabolism*, *125*, 154892.
- Mauricio, D., Alonso, N., dan Gratacòs, M. (2020). Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *31*(4), 287-295.
- Meilani, N., Aziz W. O.A., Saputra. R. (2022). *Risk factor for the event of Diabetes mellitus at elderly*. *Poltekita: Jurnal Ilmu Kesehatan*. *15* (4), 346-354.
- Moineau, S. (2013). Bacteriophage. Article of Brenner's Encyclopedia of Genetics Second Edition, 1: 179-186.

- Morris, S., & Cerceo, E. (2020). *Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. Antibiotics*, 9(4), 196
- Narulita, E., Sulistyorini, I., Aji, G. P., Iqbal, M., & Murdiah, S. (2018). Isolation and characterization of bacteriophage in controlling *Escherichia coli* in Jember Area, Indonesia. *Asian J Microbiol Biotechnol Environ Sci*, 19, 81-86.
- Narulita, E., Aji, G. P., Wahono, B., Murdiah, S., & Yulian, R. (2020). *Synergism of Phage ϕ PT1b and Antibiotics for Reducing Infection of Escherichia coli. Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 8(1).
- Narulita, E., Cahyati, V. I. N., Febrianti, R. A., & Iqbal, M. (2023). *Potential bacteriophages to overcome bacterial infection of Alcaligenes faecalis in diabetic ulcer. Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 29(2), 61-66.
- Naureen, Z., Dautaj, A., Anpilogov, K., Camilleri, G., Dhuli, K., Tanzi, B., Maltese, P. E., Cristofoli, F., De Antoni, L., Beccari, T., Dundar, M., & Bertelli, M. (2020). *Bacteriophages presence in nature and their role in the natural selection of bacterial populations. Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 91(13-S), e2020024. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i13-S.10819>
- Nistiandani, A., Mulia, H., Jon, H. S., Nur, W., Siswoyo., & Fandi, A. K. (2023). Identifikasi risiko terjadinya ulkus diabetik berbasis *diabetic foot screening* pada pasien DM tipe 2. *Jl-KES: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6(2), 162 - 170.
- Nyíri, K., Gál, E., Laczkovich, M., & Vértessy, B. G. (2024). Antirepressor specificity is shaped by highly efficient dimerization of the staphylococcal pathogenicity island regulating repressors: Stl repressor dimerization perturbed by dUTPases. *Scientific Reports*, 14(1), 1953.
- Orlova, E. V. (2018). Bacteriophages and Their Structural Organisation. *Bacteriophages*. doi:10.5772/34642
- Paczesny, J., & Bielec, K. (2020). Application of bacteriophages in nanotechnology. *Nanomaterials*, 10(10), 1944.
- Pratiwi, R. H. (2021). Virus Bakteri sebagai Terapi untuk Penyakit Infeksi. *BIOEDUSAINS: Jurnal Pendidikan Biologi Dan Sains*, 4(2), 193-204.
- Rahman, M. U., Wang, W., Sun, Q., Shah, J. A., Li, C., Sun, Y., ... & Wang, S. (2021). Endolysin, a promising solution against antimicrobial resistance. *Antibiotics*, 10(11), 1277.

- Rasmussen, K. K., Palencia, A., Varming, A. K., El-Wali, H., Boeri Erba, E., Blackledge, M., ... & Jensen, M. R. (2020). Revealing the mechanism of repressor inactivation during switching of a temperate bacteriophage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(34), 20576-20585.
- Risqiyah, W., Narulita, E., Rofiqoh, A., Ludfi, A. S., & Iqbal, M. (2022). *Morphological and molecular identification of multi-antibiotic resistant bacteria in the wound site of diabetic ulcers. Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, *23*(2).
- Sanz-Gaitero, M., Seoane-Blanco, M., & van Raaij, M. J. (2021). Structure and function of bacteriophages. *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*, 19-91.
- Schneider, C. L. (2021). Bacteriophage-mediated horizontal gene transfer: transduction. *Bacteriophages: biology, technology, therapy*, 151-192.
- Schrader, K., Probert, W. S, dan McQuaid, C. (2014). Isolation and Identification of an *Enterobacter cloaca* Strain Producing a Novel Subtype of Shiga Toxin Type 1. *Jurnal Clin Microbiol*, *52*(7): 2346-2351.
- Serafica, B. C. K., Gravinda, W., Aulia, R., Kumara, R. Z. (2023). *Mikrobiologi dasar untuk bidang kesehatan*. Pekalongan: PT Nasya Expanding Management. ISBN: 978-623-423-878-5.
- Setyorini, A., Setyaningrum, N., & Khotimah, A. (2023). Optimalisasi Peran Keluarga dalam Strategi Pencegahan dan Deteksi Dini Diabetik Foot Ulcer (DFU). *Jurnal Peduli Masyarakat*, *5*(3), 839-844.
- Seeam, T. A., Dey, S., Sadmeen, S., & Tannum, A. (2022). *Drug resistance in respiratory infections and Lysin as a Potential Therapeutics: A review* (Doctoral dissertation).
- Śliwka, P., Ochocka, M., & Skaradzińska, A. (2022). Applications of bacteriophages against intracellular bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, *48*(2), 222-239.
- Sommeng, F. (2019). *Identifikasi bakteri udara di ruang operasi dengan bakteri pada luka infeksi pasien pasca operasi di Rumah Sakit Ibnu Sina. UMI Medical Journal*. *4*(1), 37-51.
- Soyoye, D. O., Abiodun, O. O., Ikem, R. T., Kolawole, B. A., dan Akintomide, A. O. (2021). Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World journal of diabetes*, *12*(6), 827.

- Supadmo, D., Douglas, J., Maaruf, N., & Triadi, I. (2024). Penerapan Hukum Dalam Menanggulangi Penyalahgunaan Antibiotik: Tantangan, Solusi, Dan Dampak Terhadap Keamanan Kesehatan Masyarakat Di Indonesia. *Causa: Jurnal Hukum dan Kewarganegaraan*, 9(3), 41-50.
- Switt, A. I. M., Sulakvelidze, A., Wiedmann, M., Kropinski, A. M., Wishart, D. S., Poppe, C., & Liang, Y. (2015). Salmonella phages and prophages: genomics, taxonomy, and applied aspects. *Salmonella: Methods and Protocols*, 237-287.
- Tarihoran, D. M., Hutagalung, D. K., Fau, P. K., Simatupang, M., Firman, A., & Kartika, Y. (2019). Pencegahan Ulkus Diabetik Dengan Pengendalian Kadar Glukosa Darah. *TRIDARMA: Pengabdian Kepada Masyarakat (PkM)*, 2(2, Nopembe), 129-137.
- Tariq, K., Hassan, M., Wajahat, M., Muneer, N., & Imran, E. (2021). Awareness of antibiotic use and antibiotic resistance amongst dental students. *Brazilian Dental Science*, 24(3).
- Tars, K. (2020). SsRNA phages: Life cycle, structure and applications. *Biocommunication of Phages*, 261-292.
- Trisnawati, T., Anggraini, R. B., & Nurvinanda, R. (2023). Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Terjadinya Ulkus Diabetikum pada Penderita Diabetes Melitus. *Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences*, 4(2), 85-94.
- Turner, D., Adriaenssens, E. M., Lehman, S. M., Moraru, C., & Kropinski, A. M. (2023). Bacteriophage Taxonomy: A Continually Evolving Discipline. In *Bacteriophage Therapy: From Lab to Clinical Practice* (pp. 27-45). New York, NY: Springer US.
- Uberoi, A., McCready-Vangi, A., dan Grice, E. A. (2024). *The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection*. *Nature Reviews Microbiology*, 1-15.
- Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J. (2022). Antibiotic resistance in bacteria—A review. *Antibiotics*, 11(8), 1079.
- Wang, C., Zhen, Y., Zhou, L., Hui, Z., & Zhenwei, W. (2024). A few-shot diabetes foot ulcer image classification methode based on deep ResNet and transfer learning. *Scientific reports*. 14: 29877.

- Yousif, D., Yousif, Z., & Joseph, P. (2024). Diabetic Foot Ulcer Neuropathy, Impaired Vasculature, and Immune Responses. In *Diabetic Foot Ulcers- Pathogenesis, Innovative Treatments and AI Applications*. IntechOpen.
- Zakharova, Y. A., Ivan, A. I., Ekaterina, V. B., (2022). *To the question of the prevalence of the development and prospects for the use of the bacteriophage Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology*. 99(5), 573 - 586.
- Zuliana, N. M., Suliati, S., & Endarini, L. H. (2023). Identifikasi Bakteri pada Luka Ulkus Pasien Diabetes Mellitus. *JPP (Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang)*, 18(2), 205-211.
- Zhang, B., Sun, H., Zhao, F., Wang, Q., Pan, Q., Tong, Y., & Ren, H. (2022). Characterization and genomic analysis of a novel jumbo bacteriophage vB_StaM_SA1 infecting *Staphylococcus aureus* with two lysins. *Frontiers in Microbiology*, 13, 856473.
- Zhang, M., Zhang, T., Yu, M., Chen, Y. L., & Jin, M. (2022). The life cycle transitions of temperate phages: regulating factors and potential ecological implications. *Viruses*, 14(9), 1904.

LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1. *Supplementary*

a. Prediksi gen *Alcaligenes faecalis* phage AFANA1

No	Posisi (3' - 5')	GC (%)	Panjang protein	Berat (kDa)	Sekuens asam amino
1	1 - 2,469	40	2469	56.564	Hypothetical protein
2	2,471 - 2,535	37	65	19.988	Hypothetical protein
3	2,536 - 3,690	48	1155	19.140	single strand DNA binding protein CDS
4	3,692 - 3,732	24	41	12.576	Hypothetical protein
5	3,733 - 3,987	40	255	78.743	Hypothetical protein
6	3,989 - 4,020	38	32	9.925	Hypothetical protein
7	4,023 - 5,060	32	1038	18.337	RNA polymerase sigma factor CDS
8	5,112 - 5,301	45	190	58298	Hypothetical protein
9	5,309 - 6,484	38	1.176	27.369	transposase CDS
10	6,490 - 6,829	33	340	104.747	Hypothetical protein
11	6,830 - 7,854	45	1.025	316.844	Hypothetical protein
12	7,855 - 8,418	39	564	10.299	Holliday junction resolvase CDS
13	8,420 - 8,720	41	301	93267	Hypothetical protein
14	8,724 - 8,899	47	176	54435	Hypothetical protein
15	8,900 - 9,344	47	445	137477	Hypothetical protein
16	9,482 - 9,900	42	419	129196	Ligase CDS
17	9,916 - 10,171	39	256	78834	Hypothetical protein
18	10,178 - 11,128	34	951	16578	peptidase CDS

19	11,601 - 12,031	39	431	132951	Hypothetical protein
20	12,024 - 13,298	40	1275	32202	beta-1
21	13,494 - 14,654	36	1161	26741	head-tail connector protein CDS
22	14,869 - 15,216	45	348	12443	HNH endonuclease CDS
23	15,219 - 21,014	29	5796	130716	DNA helicase CDS
24	21,017 - 22,699	42	1683	37056	tail sheath CDS
25	22,920 - 26,927	30	4008	103376	tail protein CDS
26	26,931 - 27,890	31	960	27289	tail sheath CDS
27	27,900 - 28,997	37	1098	32343	tail sheath CDS
28	29,029 - 30,969	32	1941	44677	Hypothetical protein
29	30,998 - 32,092	30	1095	23905	DNA polymerase CDS
30	32,139 - 32,903	38	765	19578	head maturation protease CDS
31	32,906 - 34,873	28	1968	48224	ATPase CDS
32	34,939 - 35,655	44	717	22437	virion structural protein CDS
33	35,714 - 36,802	35	1089	31758	tail fiber protein CDS
34	36,807 - 38,454	47	1648	509202	Hypothetical protein
35	38,458 - 40,146	36	1689	37655	tail sheath CDS
36	40,168 - 40,502	49	335	103412	Hypothetical protein
37	40,605 - 40,657	42	53	16332	Hypothetical protein
38	40,663 - 40,755	47	93	28650	Hypothetical protein
39	40,758 - 42,221	30	1464	37060	baseplate wedge subunit CDS
40	42,218 - 46,702	35	4485	101437	tail protein CDS

41	46,961 - 48,391	45	1431	45860	virion structural protein CDS
42	48,405 - 49,034	59	630	23566	tail fiber protein CDS
43	49,044 - 49,538	60	495	17531	tail fiber protein CDS
44	49,539 - 49,694	48	156	48288	Hypothetical protein
45	49,698 - 49,754	42	57	17500	Hypothetical protein
46	49,853 - 50,683	49	831	256194	Hypothetical protein
47	51,034 - 51,487	48	454	140458	Hypothetical protein
48	51,469 - 52,287	52	819	27550	major capsid protein CDS
49	52,290 - 52,713	47	424	131011	Hypothetical protein
50	52,717 - 53,472	39	756	15415	HNH endonuclease CDS
51	53,529 - 54,191	35	663	9540	Hypothetical protein
52	54,200 - 55,660	35	1461	42103	virion structural protein CDS
53	55,661 - 56,310	45	650	201200	Hypothetical protein
54	56,313 - 56,639	49	327	100471	Hypothetical protein
55	56,641 - 57,221	46	581	178641	Hypothetical protein
56	57,220 - 57,933	43	714	14373	Hypothetical protein
57	57,941 - 58,144	46	204	62941	Hypothetical protein
58	58,150 - 58,291	46	142	43672	Hypothetical protein
59	58,317 - 58,665	44	349	107251	Hypothetical protein
60	58,678 - 59,409	47	732	9374	DNA methyltransferase CDS
61	59,415 - 59,934	48	520	160733	Hypothetical protein
62	59,936 - 60,478	46	543	167874	Hypothetical protein

63	60,557 - 60,734	46	178	54708	Hypothetical protein
64	60,867 - 61,102	45	236	72933	Hypothetical protein
65	61,090 - 61,966	44	877	269350	Hypothetical protein
66	61,977 - 62,369	50	393	8214	Hypothetical protein
67	62,470 - 63,222	38	753	14608	Hypothetical protein
68	63,245 - 63,755	49	511	157341	Hypothetical protein
69	63,821 - 65,686	37	1866	39019	portal protein CDS
70	65,952 - 68,753	39	2802	62684	terminase large subunit CDS
71	68,780 - 69,757	47	978	301407	Hypothetical protein
72	69,780 - 70,634	54	855	16789	DNA methyltransferase CDS
73	70,692 - 71,612	45	921	17228	Hypothetical protein
74	71,636 - 71,976	47	341	104865	Hypothetical protein
75	72,014 - 72,293	45	280	86471	Hypothetical protein
76	72,307 - 74,037	30	1731	42389	Hypothetical protein
77	74,042 - 76,093	36	2052	50068	Hypothetical protein
78	76,368 - 77,030	22	663	12651	transglycosylase CDS
79	77,031 - 77,063	52	33	10176	Hypothetical protein
80	77,106 - 77,243	46	138	42669	Lysozym
81	77,289 - 77,438	50	150	46184	Hypothetical protein
82	77,485 - 77,688	50	204	62770	Hypothetical protein
83	77,733 - 78,105	43	373	115131	Hypothetical protein

b. Urutan orf bakteriofag AfaNA1

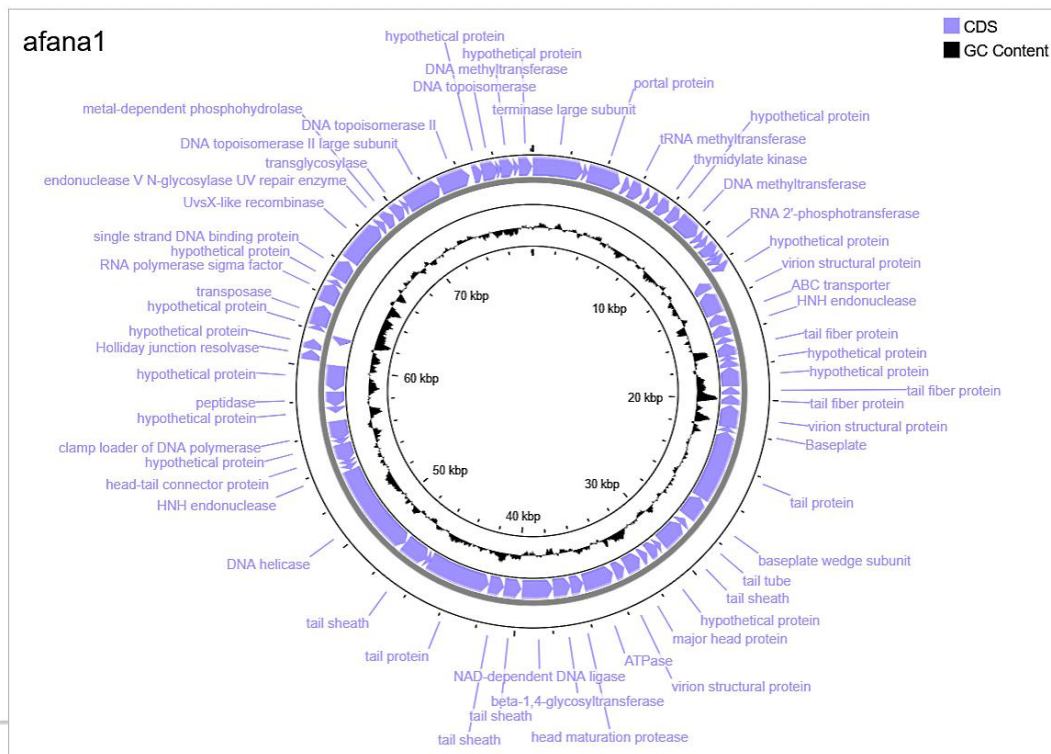
Kode	Keterangan
Afa-NA1	<p>RNAP :</p> <p>MSKSNLTSGQIETVLDTLLNDCLAEVENTNAFDVQLA YLISLITSNKKRKPYNNAESRERAIKAMTSEREDKM MFIKELKIERSFVYMFLEQFIDNYEYVYTTLYRTFVGTS DPVLRRCARKLDVYVNLFGAQRSSTLFCINNVKELL PHFKAYFHSVVEDFYRLCVQQAQKFTDTNKGKHF DAQQNFLRNVIIANKYDSSRGALVSYVKKWWILNAQTC NSADHEYGIAYTIPQTQRKKLASGEDSFVNFSVSLDQP KDDSGGEGEGSIDFHSKVSDDRNLDEMVDGQRRERL GLLIKRIDPMGIARLTLDVKEYFTDTEKAQMMRHRK QQNA</p> <p>nukleotide :</p> <p>TCAAGCATTTTGTGTTTCCGCATATGACGCATCATC TGTGCTTTTTCTGTGTCTGTGAAGTATTCTTTAACATC CAAAGTGAGTCTTGCGATCCCCATTGGATCTATCCTT TTAATTAGCAAACCCAGGCGCTCTGCTCGTCTTTGTC CATCGACCATCTCGTCTAAATTTCTGTCATCACTGAC TTAGAGTGGAAGTCGATAGATCCCTCACCTCACC GCCGCTATCATCTTTCGGCTGATCAAGTGATACGCTA AAGTTAACGAAAGAGTCTTCTCCGGATGCGAGTTTC TTACGCTGTGTCTGCGGGATTGTGTACGCAATACCAT ACTCATGGTCAGCACTGTTACAGGTCTGTGCGTTCAG AATCCACCATTTGACGTAGCTTACTAATGCGCCTCGT GACGAATCGTATTTGTTGATAGCAATAATAACGTTA CGCAGGAAGTTTTGTTGTGCGTCTTTGATATCGAAAT GCTTTCCTTTGTTTGTGTCCGTATGGAACCTCGCTTGC TGTACGCAAAGCCGATAGAAGTCCTCAACTACAGAA TGGAAGTACGCCTTAAAATGAGGCAGTAATTCTTTC ACGTTGTTGATACAGACAAACAGAGTAGATCGTGAC TGCGCCCCGAATAGGTTACGTAAACATCAAGCTTA CGTGCGCACGATCTTCTCAGCACAGGGTCACTTGTGC CTACAAAGGTGCGATATAGTGTGGTGTACACTTCGT AATAGTTATCAATGAACTGCTCTAAGAACATATAGA CAAAGGAGCGTTCTATCTTGAGTTCTTTGATGAACAT CATTTTATCTTCACGTTCACTTGTCAATTGCTTTAACAA TAAGACTTATGGCGCGTTCTCGTGATTCTGCGTTATA TGGTTTTCGTTTTTATTGGATGTGATCAAAGAGATC AAGTAAGCCAGTTGAACGTCGAAAGCATTTGTATTC TCGACTACTTCGGCTAGACAATCGTTAAGCAACGTG TCTAACACTGTCTCAATCTGGCCACTTGTGAGGTTAG ACTTGCTCAT</p>

	<p>DNAP :</p> <p>MINVAAICKNEEKFIVRFLDHVKDADSICIVDTGSTDSTI QLIETWCAAHPDVAVNILLDDGPRNLGRSRSMAASMF PQDQLVWVLDIDEYFSDPNWCAVLRDLNPMGPVYIEM HNGDSHYFQLKAYFKDQHFWKYAAHEVLVEQHPAP RTSVQTFHTVHTPDRTKQRDYLPELAYDATRYANDPR ASFYYCRELCYSVIYGQGSLEEAEAEYRRLMAMNPWA DYKALASIEMIGAQYARDKLDIQTIYSAIARPDRVESY AFGSWTIYQYGDYITALSLAIQGISAADRPSNFLFSSVR TNLEMCLDVARYACVQLNMEQQA VFYHGRLC VIRNE DPTWMEQNNVLNKPANGESKETDA</p> <p>nukleotide :</p> <p>ATGATCAACGTAGCTGCTATTTGTAAGAATGAAGAA AAATTCATTGTGCGCTTCCTCGACCACGTGAAAGAT GCAGACAGTATTTGCATCGTGGATACGGGAAGCACA GATAGCACTATACTGATCGAAACATGGTGTGCA GCGCATCCAGACGTAGCGGTTAACATCCTACTTGAC GACGGCCCGAGAAATTTGGGCCGTTCTCGATCAATG GCTGCTTCCATGTTTCCACAAGATCAATTAGTTGTAT GGTTAGATATCGATGAATACTTTTCAGATCCAACTG GTGTGCTGTCTTACGCGACTTAAACCCAATGGGCCCT GTGTACATTGAAATGCACAATGGAGACAGTCACTAT TTCCAAC TCAAAGCGTACTTCAAAGATCAACACTTCT GGAAGTATGCAGCACACGAAGTGCTTGTAGAGCAAG GCCACCCCGCACCAAGAACAAGTGTGCAGACATTCC ACACTGTTACACTCCTGACAGAACAAGCAACGCG ATTACCTGCCTGAACTCGCATA CGATGCAACACGCT ATGCAAACGATCCCCGCGCATCATTCTACTATTGCAG AGA ACTCTGCTACTCTGTTATATATGGACAAGGATCT CTTGAGGAAGCCGAAGCTGAGTACCGACGTCTTATG GCAATGAACCCTTGGGCTGATTATAAAGCACTCGCA TCCATCGAGATGATCGGTGCGCAATATGCAAGGGAT AAACTCGATATAACAGACGATCTATTCTGCTATAGCA GCGCGTCCGGATCGTGTGGAATCCTATGCATTTGGGT CGTGGACGATCTACCAGTACGGGGATTATATCACTG CACTGTCATTAGCTATCCAAGGCATTAGTGCCGCAG ACAGACCATCAAATTTCTTATTTAGCTCTGTTAGAAC TAATTTAGAAATGTGTTTAGACGTTGCTCGGTACGCC TGTGTGCAACTCAATATGGAACAACAAGCGGTTTTTC TATCATGGGAGACTGTGCGTTATCCGTAATGAAGAC CCTACAGAGTGGATGGAGCAAATAACGTATTAAT AAGGTACCTGCTAATGGCGAAAGTAAAGAGACTGAT GCCTAA</p>
	Ligase :


	<p>MYEAGKTLDEIAAALDQDKNLIRTVLGIPTRYRTREQN IELVRKSNAYLHKHKTLLKGCADQLGIKHGTLISLRTIYA QYVKYKDLVVPNLEGLPTHEKVAVYVRLGYR</p> <p>nukleotide: TGGTTGTTCCCATCAATATATTTCTCAACTGTCTGTTT CGAACAGAACGCCGAAGTATATTGACAAAAGCACCA AGATATATCAGGCTAAAGTCATGTACGAAGCAGGTA AGACTTTGGATGAAATCGCCGCAGCTTTGGATCAAG ACAAAAATCTTATCCGGACTGTCCTTGGTATTCTCG CACGTATCGCACACGCGAACAAAACATTGAGTTGGT CCGTAAGTCTAACGCCTATCTGCACAAACATAAAAC TTTAAAAGGATGTGCAGATCAGTTAGGTATTAACA TGGCACTTTGATCTCTTTGCGTACTATTTACGCTCAG TACGTCAAATACAAAGACCTGCCTGTTCTAACTTAG AGGGACTGCCAACTCACGAAAAAGTAGCTGTGTATG TTCGCTTAGGGTATCGCA</p>
	<p>MCP : MALQKVNPSLIHGGTAAVGDVLGKVTQTDVGFMKPG EKPGSDTSISLEFDSTTGTLTFIGSNGEQATTSGLPTADQ MKLGRQGPQGQPGRPGTPGNPGRNGLDGDPCPGPRG APGRPGPTGNTGAIGPTGETGSPGPTGPTGVPGRDS QINEYVVSQLVDPNTNEPIVGAYIGSERDPNTGYTRNF GRIRFPASDSTISIVFNSPFINRCVALNITFLNAATNQART FRIYDLNANVNENLLLGGFILKSDGLNSMPWDFFYSA EGD</p> <p>nukleotide : ATGGCACTACAAAAGGTCAACCCGTCATTGATCCAC GGTGGAACTGCTGCTGTAGGAGATGTGCTGGGGAAA GTAACCTCAGACTGATGTTGGATTCATGAAACCGGGT GAAAAGCCCGGATCTGACACGTCTATCTCCCTTGAA TTTGATTCAACGACAGGGACGCTGACATTCATCGGA TCTAATGGGGAACAGGCTACAACGTCTGGACTCCCT ACAGCGGACCAAATGAAGTTAGGAAGACAGGGTCCT CAAGGACAACCAGGCAGACCGGGAACCTCCCGGCAA CCCTGGGCGTAACGGACTTGATGGAGACCCAGGATG TCCGGGCCACGCGGCGCTCCTGGGCGTCCCGGCC GACAGGGAACACAGGAGCTATCGGCCAACAGGGG AAACAGGATCTCCTGGCCCGACAGGCCCAACTGGCC CTACAGGAGTACCGGGACGTGACTCTCAGATTAATG AGTATGTCGTATCTCAGTTAGTCGATCCAAATACGA ACGAACCCATCGTCGGAGCGTATATAGGATCGGAGC GTGATCCAAACACAGGATATACGCGCAACTTTGGGC GTATCCGTTCCCTGCATCCGATAGTACGATAAGCAT</p>

	<p>TGTGTTCAACAGTCCGTTTCATCAACCGTTGTGTTGCA CTCAACATCACTTTCTTAAACGCAGCGACGAACCAA GCGCGTACGTTCCGGATATATGATCTGGATGCTAAC GCAGTCAATGAAAACCTTGCTGCTTGGTGGATTTCATTC TTAAGTCGGATGGATTGAACAGCATGCCATGGGATT TCTTCTACTCTGCCGAGGGGGATTAG</p>
	<p>Lysozym : MELLFTSIRLRHNLFDKDMNIRMQEARDVARSSENIT LTY nukleotide : TATAGGTAAGGGTGTATGTTTTCTGATGATCGAGCAA CATCTCTAGCCTCTTGCATGCGTATGTTTCATATCTTT AGCGTCGAACAGATTGTGCCGCAGACGGATGGAGGT GAACAGAAGTTCATGTCTACGACCACGT</p>

c. Peta Sirkular



Lampiran 2. Surat izin penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
UNIT PENUNJANG AKADEMIK PENGELOLAAN LIMBAH DAN LABORATORIUM TERPADU
Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto Jember, 68121 Telp./Fax : +62-331-321825
Web: <https://ltsit-cdast.unej.ac.id>; Email: cdast@unej.ac.id


Nomor : 046/UN25.6.4/2024 2 Februari 2024
 Lampiran : -
 Hal : Persetujuan Izin Penelitian

Yth. Wakil Dekan Bidang Akademik
 Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember
 Jember

Menindaklanjuti surat Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember Nomor: 1439/UN25.1.5/SP/2024 Tanggal 31 Januari 2024 perihal permohonan izin penelitian atas nama mahasiswa di bawah ini:

No	Nama/NIM	Program Studi	Judul Penelitian
1	Diva Aulia Winda Utami 210210103060	Pendidikan Biologi	Genome Analisis Bakteriofag Penginfeksi Patogen Ulkus Diabete

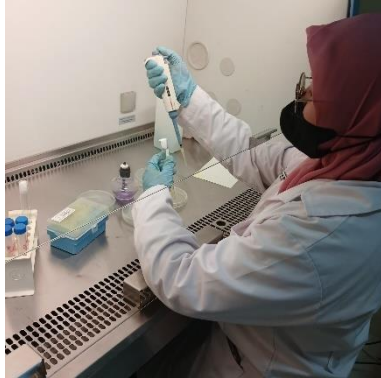
Dengan ini disampaikan bahwa permohonan izin penelitian atas nama mahasiswa tersebut diatas dapat disetujui. Dimohon mahasiswa yang bersangkutan untuk mengurus surat selesai penelitian dan bebas tanggungan setelah menyelesaikan penelitian di UPA Pengelolaan Limbah dan Laboratorium Terpadu. Atas perhatian dan kerjasamanya kami mengucapkan terima kasih.



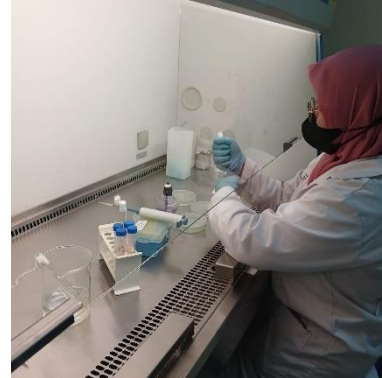
Ir. Handoyo, S.P., Ph.D.
NIP. 197112021998021001

Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian

Perbanyakkan Bakteri



Propagasi Bakteriofag



Preparasi Sequencing Bakteriofag



Analisis Bioinformatika

