

ARTICLE

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

[*The Potential of Bacillus thuringiensis on Histopathological Repair of Mice (Mus Musculus L., 1758) Skin Tissue Infected by Pseudomonas aeruginosa Multi-Drug Resistance*]

Kusuma Handayani*, Adelina Putri Ndola Mari, Dzul Fithria Mumtazah, Gina Dania Pratami

Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Soemantri Brodjonegoro N0. 1 Gedung meneng, Bandarlampung City, Lampung 35145

ABSTRAK

Bakteri *multi drug resistance* menyebabkan lamanya proses penyembuhan luka dan membentuk nanah (pus) pada kulit. Bakteri *P.aeruginosa* merupakan salah satu bakteri *multi drug resistance* yang menginfeksi luka. Pertumbuhan bakteri *multi drug resistance* dapat dihambat dengan menggunakan obat antibiotik. Antibiotik umumnya berasal dari bahan sintetik, akan tetapi penggunaan antibiotik alami dapat mengurangi resiko pengembangan strain resistensi antibiotik. Agen pengendali hayati seperti Bakteri *Bacillus thuringiensis* memiliki kemampuan menghasilkan bakteriosin yang disebut thuricin yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri *P. aeruginosa*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian salep *B. thuringiensis* terhadap proses perbaikan histopatologi jaringan kulit mencit, serta untuk mengetahui konsentrasi pemberian salep *B. thuringiensis* yang efektif dalam menyembuhkan luka sayat pada mencit. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan strain bakteri *B. thuringiensis* kode Bt3. Pada penelitian ini luka sayat diinfeksi terlebih dahulu dengan bakteri *P. aeruginosa*. Terdapat 5 perlakuan yang digunakan yaitu pemberian salep Bt3 konsentrasi 5%, salep Bt3 konsentrasi 10%, serta 3 kontrol yaitu kontrol positif luka dengan salep aminoglikosida (*gentamicin sulfate* 0.1%), kontrol negatif (luka tanpa pemberian salep), dan kontrol normal (luka tanpa perlakuan). Setiap perlakuan diulang sebanyak 3 kali, pemberian salep dilakukan secara topikal sebanyak 2x sehari selama 13 hari. Pengamatan dilakukan selama 14 hari 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 Bt3 berpotensi dalam membantu proses perbaikan histopatologi luka sayat kulit mencit yang diinfeksi bakteri *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 *P. aeruginosa multi drug resistance*.

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

ABSTRACT

Multi drug resistant bacteria caused prolonged wound healing and pus formation on the skin. This can be caused by wound infection due to multidrug-resistant bacteria such as *Pseudomonas 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 *P. aeruginosa* bacteria as one of the causative agents of wound infection. This study aims to determine the effect of *Bacillus 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. Five treatments were used: Bt3 ointment 5%, Bt3 ointment 10%, positive control of the wound with gentamicin sulfate ointment 0.1%, negative control of the wound without ointment, and normal control. Each treatment was repeated 3 times, and 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 the results were further tested with Post Hoc Tukey HSD at the 5% level. The results showed that Bt3 ointment has the potential to facilitate histopathological repair of skin incision wounds in mice, as indicated by collagen density, wound color changes, and wound-healing percentage. The 5% concentration is the most effective for healing skin incision wounds in mice infected with *P. aeruginosa*.

Keywords: antibacterial, *Bacillus thuringiensis*, wound incision, multidrug resistance

PENDAHULUAN

Multi Drug Resistance (MDR) adalah kondisi di mana mikroorganisme, seperti bakteri yang menjadi resisten terhadap berbagai jenis antibiotik (Anjelina dan Ahmad, 2022). Lebih dari 75% isolat bakteri-bakteri tersebut mengalami MDR, menurut penelitian di ICU sebuah rumah sakit umum di daerah Bali, Indonesia (Meriyani *et al.*, 2021). Pratiwi (2017) menyatakan bahwa resistensi terbagi menjadi dua kategori yaitu resistensi intrinsik dan resistensi yang didapat. Resistensi intrinsik adalah resistensi yang berasal dari multiplikasi sel dan akan diwariskan pada strain berikutnya. Resistensi yang didapat adalah resistensi yang disebabkan oleh mutasi kromosomal atau transfer DNA.

Luka adalah keadaan di mana jaringan tubuh rusak atau hilang karena suatu faktor yang mengganggu sistem pertahanan tubuh (Alphama dan Suhaymi, 2021). Luka sayat dapat terjadi ketika berinteraksi dengan benda tajam seperti logam atau kayu (Oktaviani *et al.*, 2019). Setelah pembedahan, luka mudah terkontaminasi bakteri karena imunitas alami setiap pasien berbeda-beda (Milasari *et al.*, 2019). Kontaminasi bakteri juga dapat menyebabkan luka kronis, komplikasi, dan penyembuhan yang lebih lambat karena resistensi antibiotik pada luka sebesar 60.77% (Prastiyanto *et al.*, 2024). Infeksi pada luka ditandai dengan adanya peradangan pada area kulit dan pembentukan pus.

Antibiotik sintetik seperti amoksilin, sefepim, levofloksasin, amikasin, doksisisiklin, sefotaksim, piperasilin, dan meropenem dapat digunakan untuk mengobati luka yang terinfeksi oleh bakteri (Cunha dan Opal, 2018). Namun, penggunaan antibiotik sintetik yang biasa digunakan saat ini kurang efektif karena perkembangan resistensi mikroorganisme yang sangat tinggi (Khan *et al.*, 2018). Salah satu kelemahan penggunaan antibiotik sintetis adalah menyebabkan hipersensitivitas lokal pada kulit, yang dapat mencakup reaksi alergi dan toksik (Setiawan *et al.*, 2017). Sehingga untuk mengatasi masalah ini, diperlukan alternatif baru yaitu antibiotik alami mampu memproduksi zat antimikroba. Antibiotik alami tidak memiliki efek samping yang berlebihan bagi tubuh.

Genus *Bacillus* mampu memproduksi zat antibakteri yang berfungsi sebagai antibiotik alami. Salah satunya adalah bakteri *Bacillus thuringiensis* yang dapat menghasilkan bakteriosin, bersifat biosida dan antagonis untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Bakteriosin ini disebut thuricin yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *P. aeruginosa* (Zimina *et al.*, 2020). Dalam penelitian Vijayalakshmi (2022), menemukan bahwa penggunaan protein antimikroba yang dibuat oleh bakteri *Bacillus* juga mampu mempercepat penyembuhan luka pada kulit mencit yang diolesi salep secara topikal. Hal ini dikarenakan protein antimikroba yang dihasilkan oleh kultur *Bacillus* dapat meningkatkan konsentrasi heksosamin dan asam uronat, yang merupakan komponen utama yang terlibat dalam pembentukan matriks ekstraseluler jaringan kulit. Oleh karena permasalahan tersebut maka dilakukan Penelitian ini.

BAHAN DAN METODE

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 digunakan sebagai wadah air minum mencit selama aklimatisasi. Alat bedah, papan fiksasi dan jarum pentul, botol sampel, kaset jaringan, alat pemrosesan jaringan, mikrotom, water bath, hot plate, kaca objek, kaca penutup, label, dan alat cukur digunakan saat pembuatan preparat histologis. Preparat histopatologi kulit tikus diamati menggunakan mikroskop binokuler.

Isolat murni bakteri *Bacillus thuringiensis* koleksi dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung digunakan sebagai bahan penelitian. Isolat *Pseudomonas aeruginosa* (Koleksi Lab. Mikrobiologi FMIPA Unila) digunakan sebagai bakteri patogen MDR. Media T3 digunakan untuk media sporulasi bakteri dan peremajaan bakteri, media Mueller Hinton Agar sebagai media uji antagonis, media Nutrient Agar dan Nutrient Broth sebagai media untuk bakteri MDR. Hewan uji yang digunakan yaitu mencit jantan dengan berat 25–35 gram pada usia 2-3 bulan. Salep kontrol positif menggunakan salep aminoglikosida (*gentamicin sulfate* 0,1%), *cream lidocain* dan kloroform sesuai protokol keselamatan untuk anestesi. Alkohol 70% digunakan untuk membersihkan luka sebelum perlakuan. *Vaseline album* dan *adepts lanæ* sebagai bahan formula salep. *Neutral buffer* formalin 10%, pewarna *Hematoxylin-Eosin*, *Xylene* dan parafin untuk membuat preparat histopatologi kulit mencit. Selain itu juga digunakan alkohol bertingkat, NaCl 0,9%, entellan untuk menutup preparat, dan perekat dari albumin mayer dalam preparat histologis.

Sterilisasi Alat

Alat-alat yang akan digunakan disterilisasi terlebih dahulu, alat-alat gelas disterilisasikan dalam *autoclave* pada suhu 121°C selama 15 menit. Sedangkan, jarum ose dan pinset disterilkan dengan cara dibakar di atas api bunsen langsung.

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, dengan suhu 121°C, dan tekanan 1 atm. Media yang telah steril lalu dituang ke dalam tabung reaksi untuk membuat agar miring sebanyak 6 ml dan didiamkan hingga memadat dan digunakan untuk subkultur. Media T3 yang digunakan sebagai media sporulasi dimasukkan ke dalam erlenmeyer lalu disterilisasi dan siap digunakan.

Subkultur Isolat *Bacillus thuringiensis*

Subkultur isolat *Bacillus thuringiensis* dilakukan dengan cara diambil satu ose isolat bakteri dan dimurnikan dengan metode *streak* pada tabung reaksi menggunakan media T3 lalu diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37°C di inkubator.

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 pada suhu ruangan selama 72 jam menggunakan *orbital shaker incubator* untuk memastikan terbentuknya kristal protein. Suspensi bakteri *Bacillus thuringiensis* dibuat dengan kerapatan spora 10^7 sel/ml. Bakteri *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*.

Uji Antagonis Terhadap Bakteri *Multi Drug Resistance*

Pengujian antibakteri dilakukan dengan menggunakan metode uji difusi cakram *Kirby-Bauer* menggunakan kertas cakram. Bakteri uji *P. aeruginosa* dibiakkan terlebih dahulu menggunakan media Nutrient Agar. Bakteri uji MDR dan Bakteri *B. thuringiensis* ditangguhkan 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 *P. aeruginosa* diambil menggunakan *cotton bud* steril dan diusap pada permukaan media Mueller Hinton Agar. Setiap kertas cakram steril diteteskan dengan 50 µL suspensi bakteri *B. thuringiensis*, dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Hasil positif uji antagonis antibakteri menunjukkan pembentukan diameter zona penghambatan di sekitar kertas cakram. Diameter zona penghambatan dapat dikategorikan kuat untuk berdiameter >20 mm, sedang untuk diameter 2.5-20 mm dan lemah untuk diameter < 2.5 mm (Gutiérrez *et al.*, 2019).

Pembuatan Salep

Formula standar dasar salep dibuat menurut Djumaati (2018) yaitu *Adeps lanae* 15 gram dan *Vaseline album* 85 gram. Menurut Kusumawardhani *et al* (2015), salep dibuat dengan cara mencampurkan suspensi bakteri *Bacillus thuringiensis* dengan basis salep yang mempunyai formula sebagai berikut:

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

Keterangan:

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

Kategorisasi Kelompok Perlakuan

Hewan percobaan dibagi menjadi lima (5) kelompok perlakuan, dengan pembagian kelompok yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Kelompok Perlakuan (*Treatment Groups*).

Kelompok (Groups)	Perlakuan Insisi (Incision Treatment)	Infeksi dengan <i>P. aeruginosa</i> (Infection with <i>P. aeruginosa</i>)	Pengobatan dengan Salep <i>B. thuringiensis</i> (Treatment with Ointment <i>B. thuringiensis</i>)	Keterangan (Remark)
K-	√	√	X	Tanpa Pengobatan (<i>No Treatment</i>)
K+	√	√	X	Pengobatan Gentamycin Sulfate (<i>Treatment of Gentamycin Sulfate</i>)
K 0	X	X	X	Tanpa Pengobatan (<i>No Treatment</i>)
Bt 5%	√	√	√	Pengobatan Salep Bt Kons. 5% (<i>Treatment of Ointment B. thuringiensis Conc. 5%</i>)
Bt 10%	√	√	√	Pengobatan Salep Bt Kons. 10% (<i>Treatment of Ointment B. thuringiensis Conc. 10%</i>)

Pemilihan konsentrasi suspensi bakteri *B. thuringiensis* 5% dan 10% dalam pembuatan salep dilakukan berdasarkan uji pendahuluan sebelumnya mengenai tingkat efektivitas konsentrasi terhadap penghambatan pertumbuhan bakteri *P. aeruginosa* secara *in vitro* (uji hambat).

Aklimatisasi Hewan Percobaan

Mencit jantan yang digunakan sebagai hewan uji berukuran 20–25 gram dan berusia 8–12 minggu. Setelah itu, selama tujuh hari mencit dibiarkan beradaptasi di dalam kandang.

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

Mencit dibius hingga pingsan terlebih dahulu dengan kloroform sebelum dilakukan insisi, kemudian dioleskan *cream lidocain* 2% pada punggungnya. Setelah itu, punggungnya dicukur hingga halus, dibersihkan dengan alkohol 70%, kemudian diberikan luka sayat sepanjang $\pm 1,5$ cm dan kedalaman ± 2 mm hingga ke lapisan subkutan. Setelah itu, sayatan dibersihkan dengan air suling hingga pendarahan berhenti. Prosedur yang digunakan didasarkan pada metodologi Sembiring *et al* (2021).

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

Mencit yang sudah dilukai kemudian diinfeksi dengan bakteri *S. Aureus* segera setelah mencit diberi perlakuan insisi. *Cotton swab* steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri sebanyak tiga kali dengan kepadatan sel 10^5 cfu/ml, kemudian dioleskan langsung ke area sekitar luka.

Pemberian Perlakuan pada Setiap Kelompok Luka Sayat Mencit

Selama 13 hari, salep bakteri *B. thuringiensis* diolesi secara topikal pada kulit sebanyak dua kali sehari pada pukul 10.00 WIB dan 16.00 WIB.

Pengamatan Edema dan Eritema

Parameter pengamatan secara makroskopis dilihat berupa adanya pembengkakan (edema) dan perubahan warna kemerahan (eritema) (Kuncari *et al.*, 2015 dalam Tamutuan *et al.*, 2021) yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Skoring Nilai Perubahan Warna Luka (Eritema) dan Pembengkakan Luka (Edema) (*Scoring of Wound Color Changes (Erythema) and Wound Swelling (Edema)*).

Kriteria (Criteria)	Skor (Score)	Kategori (Category)	Keterangan (explanation)
Kemerahan: Eritema (Redness: Erythema)	0	Normal (Normal)	Tidak ada eritema (No Erythema)
	1	Putih kekuningan (Yellowish white)	Sedikit eritema (hampir tidak tampak) (Slight erythema (almost no apparently))
	2	Merah kecoklatan (Brownish red)	Eritema tampak jelas (Erythema is obvious)
	3	Merah pucat (Pale red)	Eritema sedang sampai kuat (Erythema is moderate to strong)
	4	Merah segar (Fresh red)	Eritema parah (ada luka) (Severe erythema (there are scars))
Bengkak: Edema (Swelling: edema)	0	Normal (Normal)	Tidak ada edema (No edema)
	1	Edema sangat ringan (Very mild edema)	Hampir tidak terlihat bengkak (Almost no visible swelling)
	2	Edema ringan (Mild Edema)	Bengkak jelas terlihat dan ketebalan < 1 mm (Swelling is clearly visible and thickness < 1 mm)
	3	Edema sedang (Moderate edema)	Bengkak dengan ketebalan ± 1 mm (Swelling with a thickness of ± 1 mm)
	4	Edema parah (Severe edema)	Bengkak dengan ketebalan > 1 mm (Swelling with a thickness of > 1 mm)

Persentase penyembuhan luka sayat diamati dengan cara luka diukur setiap hari menggunakan jangka sorong dimulai dari hari pertama sampai hari ke-14, kemudian dihitung persentase penyembuhan luka menggunakan persamaan berikut (Nuralifah *et al.*, 2022):

$$\text{Persentase Penyembuhan luka (\%)} = \frac{(d_0 - d_x)}{d_0} \times 100\%$$

Keterangan:

d_0 = Panjang luka pada hari 0 (*Wound length on day 0*), d_x = Panjang luka pada hari pengamatan tertentu (*Length of wound on a particular observation day*)

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

Sebelum jaringan kulit mencit dibedah untuk dibuat preparat histopatologi kulit, mencit dibius terlebih dahulu dengan kloroform hingga mati. Kulit bagian punggung mencit kemudian dibedah sepanjang subkutan $\pm 2,5$ cm dengan ketebalan $\pm 0,3$ cm. Setelah itu, sampel kulit difiksasi dengan 10% *Neutral Buffer Formalin* (NBF) selama ± 48 jam pada suhu kamar. Perbandingan volume larutan fiksasi terhadap sampel adalah 20:1. Kemudian, dilakukan proses dehidrasi dengan alkohol bertingkat (50%, 70%, 95% dan 100%) serta pada alkohol absolut (I, II) masing-masing selama 2 jam. 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 μm dan dilakukan pewarnaan (*staining*). Pewarnaan sediaan kulit dilakukan dengan *Hematoxylin-Eosin* (HE).

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.

HASIL

Potensi dan Efektivitas Pemberian Salep *Bacillus thuringiensis* dalam Perbaikan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri *Multi Drug Resistance* Berdasarkan Skoring Kepadatan Kolagen

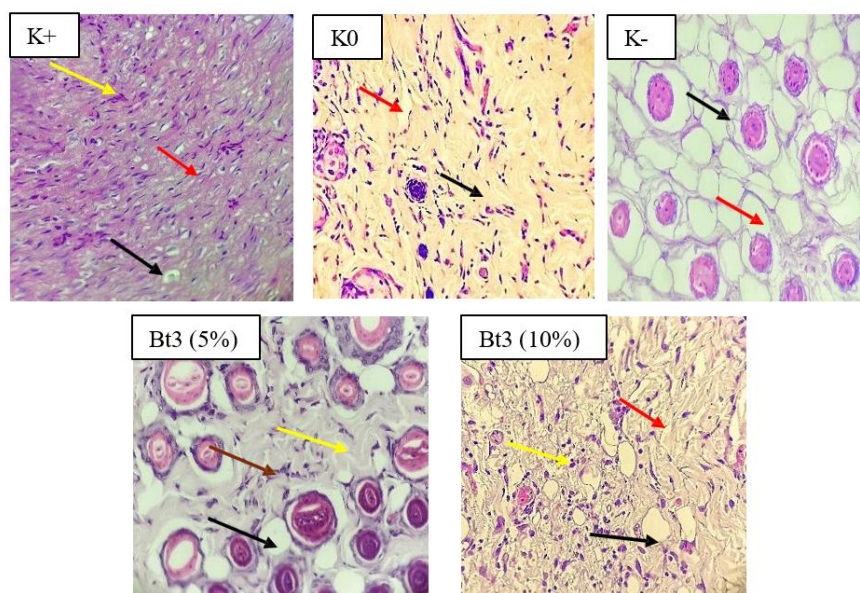
Hasil analisis *One Way*-ANOVA salep Bt3 terhadap kepadatan kolagen luka sayat mencit yang diinfeksi *P. aeruginosa* menunjukkan taraf signifikan sebesar 0,035 dengan nilai F hitung > F tabel atau $3.977 > 3.48$. Hasil tersebut menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kepadatan kolagen. Oleh karena itu, diperoleh hasil uji Tukey seperti yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Lanjut Tukey Parameter Kepadatan Kolagen Terhadap Luka Sayat Mencit yang Diinfeksi Bakteri *P. aeruginosa* dengan Pemberian Salep Selama 14 Hari (*Tukey Test Results of Collagen Density Parameters on Mice Infected with P. aeruginosa Bacteria with Ointment for 14 Days*).

Perlakuan (Treatment)	Rata-rata $\pm$ Standar Deviasi (Mean $\pm$ Standard Deviation) (%)
K-	1.00 ± 1.00^a
K0	2.36 ± 0.55^{ab}
K+ Bt3 (5%)	3.36 ± 0.55^b
Bt3 (10%)	2.00 ± 1.00^{ab}
	1.64 ± 0.55^{ab}

Keterangan: Notasi huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata, sementara notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata pada uji Tukey dengan taraf signifikan $p < 0.05$, Keterangan perlakuan: K0 = Luka sayat tanpa perlakuan, K+ = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep aminoglikosida K- = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa*, Bt3= Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 5% Bt3= Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 10% (*Remarks: The same letter notation showed no real difference, while the different letter notations showed a significant difference in the Tukey test with a significant level of $p < 0.05$, Treatment description: K0 = Untreated cut wound, K+ = Wound infected with P. aeruginosa bacteria + aminoglycoside ointment K- = Wound infected with P. aeruginosa bacteria, Bt3= Wound infected with P. aeruginosa bacteria + Bt3 ointment concentration 5% Bt3= Wound infected with P. aeruginosa bacteria + Bt3 ointment concentration 10%*).

Skor rata-rata kepadatan kolagen pada Tabel 2, menunjukan kelompok K+ yang menggunakan salep aminoglikosida (*gentamicin sulfate 0.1%*) masih lebih efektif dalam perbaikan luka sayat mencit yang diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* dengan skor 3,36. Konsentrasi pemberian salep Bt3 (5%) menunjukan hasil yang sama baiknya dengan K+ jika diamati berdasarkan kepadatan kolagen, konsentrasi pemberian salep Bt3 (5%) menunjukan hasil yang sama baiknya dengan K+ jika diamati berdasarkan kepadatan kolagen. Gambaran histopatologi kulit mencit yang menunjukkan kepadatan kolagen dengan perlakuan K+, K-, K0, Bt3 (5% dan 10%) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Potongan memanjang kulit mencit (*Mus musculus*) yang menunjukkan kepadatan kolagen dengan pewarnaan Heamatoxylin-Eosin (HE) pada perbedaran 400x (*Longitudinal section of mouse (*Mus musculus*) skin showing collagen density with Heamatoxylin-Eosin (HE) staining with 400x magnification*).

Keterangan (*Remark*): —→ Serabut kolagen (*collagen fiber*), —→ Struktur fibroblast (*fibroblast structure*), —→ Ruang kosong jaringan ikat longgar (*loose connective tissue void space*).

Potensi dan Efektivitas Salep *Bacillus thuringiensis* dalam Perbaikan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri *Multi Drug Resistance* Berdasarkan Parameter Skoring Perubahan Warna Luka

Hasil analisis *One Way*-ANOVA terhadap salep Bt3 menunjukkan taraf signifikan sebesar 0,010 dengan $F_{hitung} > F_{tabel}$ atau $5,935 > 3,48$, sehingga dapat diketahui bahwa rata-rata perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap perubahan warna luka dengan perlakuan pemberian salep Bt3 yang diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* MDR. Oleh karena itu, diperoleh hasil uji Tukey seperti yang tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Lanjut Tukey Perubahan Warna Luka Sayat Mencit yang Diinfeksi *P. aeruginosa* dengan Pemberian Salep Bt3 Selama 14 Hari (*Tukey Test Results of Color Changes in Mice Wounds Infected with *P. aeruginosa* with Bt3 Ointment for 14 Days*).

Perlakuan (<i>Treatment</i>)	Rata-rata ± Standar Deviasi (<i>Mean ± Standard Deviation</i>) (%)
K0	$2,6 \pm 0,02^b$
K-	$1,7 \pm 0,36^{ab}$
K+	$1,6 \pm 0,17^a$
Bt3 (5%)	$1,7 \pm 0,32^a$
Bt3 (10%)	$1,9 \pm 0,26^{ab}$

Keterangan: Notasi huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata, sementara notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata pada uji Tukey dengan taraf signifikan $p < 0,05$, Keterangan perlakuan: K0 = Luka sayat tanpa perlakuan, K+ = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep aminoglikosida K- = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa*, Bt3= Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 5% Bt3= Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 10% (*Remarks: The same letter notation showed no real difference, while the different letter notations showed a significant difference in the Tukey test with a significant level of $p < 0.05$, Treatment description: K0 = Untreated cut wound, K+ = Wound infected with *P. aeruginosa* bacteria + aminoglycoside ointment K- = Wound infected with *P. aeruginosa* bacteria, Bt3= Wound infected with *P. aeruginosa* bacteria + Bt3 ointment concentration 5% Bt3= Wound infected with *P. aeruginosa* bacteria + Bt3 ointment concentration 10%*).



Gambar 2. Perubahan warna luka sayat mencit mulai dari pengamatan hari ke-3 sampai hari ke-14 antara salep Bt-3 konsentrasi 5% dan 10%, gambar juga menunjukkan perbedaan skoring pembengkakan luka antara dua perlakuan (*The discoloration of the mouse cut wound starting from the observation of day 3 to day 14 between Bt-3 ointment concentrations of 5% and 10%, the image also shows the difference in the scoring of wound swelling between the two treatments*).

Potensi dan Efektivitas Salep *Bacillus thuringiensis* dalam Perbaikan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri *Multi Drug Resistance* Berdasarkan Parameter Skoring Pembengkakan Luka

Hasil analisis *One Way*-ANOVA terhadap salep Bt3 menunjukkan taraf signifikan sebesar 0,987 dengan $F_{hitung} < F_{tabel}$ atau $0,081 < 3,48$, sehingga dapat diketahui bahwa rata-rata perlakuan Bt3 juga tidak ada perbedaan yang signifikan berdasarkan pembengkakan luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* MDR. Nilai rata-rata pembengkakan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Nilai Rata-Rata Pembengkakan Luka yang Diinfeksi Bakteri *P. aeruginosa* dengan Pemberian Salep Bt3 Selama 14 Hari (*Average Value of Wound Swelling Infected by P. aeruginosa Bacteria with Bt3 Ointments for 14 Days*)

Perlakuan (Treatment)	Rata-rata $\pm$ Standar Deviasi (Mean $\pm$ Standard Deviation) (%)
K+	1,03 $\pm$ 0,03
K-	1,04 $\pm$ 0,03
K0	1,04 $\pm$ 0,03
Bt3 (5%)	1,03 $\pm$ 0,03
Bt3 (10%)	1,03 $\pm$ 0,03

Keterangan: Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara setiap perlakuan sehingga tidak dilakukan uji lanjut. Keterangan perlakuan: K0 = Luka sayat tanpa perlakuan, K+ = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep aminoglikosida K- = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa*, Bt3= Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 5% Bt3= Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 10% (*Description: There was no significant difference between each treatment so no further tests were performed. Treatment description: K0 = Untreated cut wound, K+ = Wound infected with P. aeruginosa bacteria + aminoglycoside ointment K- = Wound infected with P. aeruginosa bacteria, Bt3= Wound infected with P. aeruginosa bacteria + Bt3 ointment concentration 5% Bt3= Wound infected with P. aeruginosa bacteria + Bt3 ointment concentration 10%*).

Potensi dan Efektivitas Salep *Bacillus thuringiensis* dalam Perbaikan Luka Sayat pada Jaringan Kulit Mencit yang Diinfeksi Bakteri *Multi Drug Resistance* Berdasarkan Persentase Penyembuhan Luka

Data hasil analisis *One Way*-ANOVA terhadap salep Bt3 menunjukkan taraf signifikan sebesar 0,000 dengan $F_{hitung} > F_{tabel}$ atau $13.227 > 3.48$, sehingga dapat diketahui bahwa rata-rata perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap persentase penyembuhan luka dengan perlakuan pemberian salep Bt3 yang diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* MDR. Oleh karena itu, diperoleh hasil uji Tukey seperti yang tertera pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Uji Lanjut Tukey Persentase Penyembuhan Luka Sayat Mencit yang Diinfeksi Bakteri *P. aeruginosa* dengan Pemberian Salep Bt3 Selama 14 Hari (*Tukey Test Results Percentage of Healing of Mice Cut Wounds Infected with P. aeruginosa Bacteria with 3 Ointments for 14 Days*).

Perlakuan (Treatment)	Rata-rata $\pm$ Standar Deviasi (Mean $\pm$ Standard Deviation) (%)
K0	29,0 $\pm$ 1,5 ^a
K-	34,8 $\pm$ 3,6 ^a
K+	54,5 $\pm$ 3,9 ^b
Bt3 (5%)	42,2 $\pm$ 7,5 ^b
Bt3 (10%)	42,2 $\pm$ 6,5 ^{ab}

Keterangan: Notasi huruf yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata, sementara notasi huruf yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan nyata pada uji Tukey dengan taraf signifikan $p < 0,05$. Keterangan perlakuan: K0 = Luka sayat tanpa perlakuan, K+ = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep aminoglikosida K- = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa*, Bt3 = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 5% Bt3 = Luka diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* + salep Bt3 konsentrasi 10% (*Remarks: The same letter notation shows no real difference, while the different letter notation shows a significant difference in the Tukey test with a significant level of $p < 0.05$. Description of treatment: K0 = Untreated cut wound, K+ = Wound infected with P. aeruginosa bacteria + aminoglycoside ointment K- = Wound infected with P. aeruginosa bacteria, Bt3 = Wound infected with P. aeruginosa bacteria + Bt3 ointment concentration 5% Bt3 = Wound infected with P. aeruginosa bacteria + Bt3 ointment concentration 10%*).

Hasil uji lanjut Tukey berdasarkan parameter persentase penyembuhan luka pada salep Bt3 menunjukkan perlakuan K- dan K0 tidak berbeda nyata dengan Bt3 (10%). Pada kelompok perlakuan Bt3 (5%) tidak berbeda nyata dengan K+, menunjukkan bahwa salep Bt3 (5%) memiliki potensi dalam perbaikan luka dengan parameter persentase penyembuhan luka sebesar 42,2 % . Perlakuan Bt3 (5%) juga memiliki tingkat efektivitas yang hampir sama dengan K+ (salep aminoglikosida).

PEMBAHASAN

Uji antagonis bakteri *B. thuringiensis* terhadap bakteri *P. aeruginosa* menunjukkan adanya zona hambat yang terbentuk. Bt3 memiliki potensi aktivitas antibakteri terhadap bakteri *P. aeruginosa* dengan rata-rata zona hambat sebesar 11.5 mm. Menurut penelitian Gutiérrez *et al.* (2019), diameter zona hambat dengan ukuran > 20 mm dikategorikan kuat, diameter zona hambat ukuran 2.5 mm-20 mm dikategorikan sedang, dan diameter < 2.5 mm dikategorikan lemah. Terhadap bakteri *P. aeruginosa* hanya Bt3 yang mampu memiliki potensi aktivitas antibakteri dengan kategori sedang. Pembentukan biofilm yang dilakukan *P. aeruginosa* dapat menyebabkan bakteri tersebut mengalami penurunan kepekaan terhadap antibiotik. Eradikasi bakteri yang memiliki struktur biofilm dengan menggunakan antibiotik harus dengan dosis yang lebih tinggi dibandingkan bakteri standar yang tidak membentuk struktur biofilm (Reygaert, 2018). Berdasarkan hasil uji antibakteri *B. thuringiensis* (Bt3) terhadap *P. aeruginosa* memiliki aktivitas antibakteri yang sama baiknya dengan antibiotik aminoglikosida (*gentamicin sulfate* 0.1 %), karena mekanisme kerja dari *gentamicin* yaitu dengan mengikat RNA, protein, dan ribosom yang berada disekitar bakteri sehingga bakteri tidak dapat membentuk suatu biofilm (Sholihah, 2021). Salah satu bakteriosin yang diproduksi oleh *B.*

thuringiensis subsp. *Entomocidus* ditemukan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *P. aeruginosa* yang disebut entomocin 110. Bakteriosin ini diproduksi mulai dari fase lag (awal pertumbuhan) dan fase pertumbuhan logaritmik hingga mencapai maksimumnya fase stasioner.

Merujuk pada Tabel 2, berdasarkan parameter kepadatan kolagen perlakuan pemberian salep Bt3 menunjukan hasil yang sama baiknya dengan K+. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zimina *et al* (2020), Senyawa bakteriosin yang diproduksi oleh bakteri *B. thuringiensis*, memiliki kemampuan antimikroba serta berperan dalam mencegah dan mengontrol infeksi bakteri pada luka. Kondisi lingkungan yang kurang baik menyebabkan sel-sel fibroblast yang memproduksi kolagen dan keratinosit tidak bekerja secara optimal sehingga menyebabkan luka yang terinfeksi menjadi sulit sembuh. Pemberian salep antibakteri mampu menciptakan lingkungan luka yang bersih dan kondusif. Hal ini memungkinkan sel-sel bekerja dengan lebih baik dalam mempercepat pembentukan jaringan granulasi dan re-epitelisasi. Dalam penelitian Vijayalakshmi (2022), bakteriosin yang dihasilkan oleh

B. thuringiensis akan meningkatkan heksosamin dan asam uronat, yang merupakan komponen utama dari ekstraseluler matriks. Kedua komponen ini akan menarik fibroblas dan mendorong sintesis kolagen dengan menambahkan cairan ke matriks ekstraseluler. Hal ini menyebabkan jaringan luka sembuh lebih cepat tanpa terbentuk bekas luka.

Pada Tabel 3, salep Bt3 pada kelompok perlakuan luka yang diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* menunjukan bahwa pemberian salep dengan konsentrasi 5% maupun konsentrasi 10% kurang efektif dalam menurunkan tingkat kemerahan luka (eritema). Pemberian salep *B. thuringiensis* terhadap luka yang diinfeksi bakteri *P. aeruginosa* kurang efektif dalam menurunkan tingkat kemerahan (eritma) dapat disebabkan oleh beberapa faktor kandungan senyawa aktif, bahan dasar sediaan, dan teknik penggerusan. Faktor sediaan salep suatu obat untuk dapat mencapai efektifitas yang maksimum, perlu dipelajari dengan baik mengenai struktur kulit dan formulasi sediaan antara lain pemilihan bahan pembawa atau basis, karena pembawa akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dan absorpsinya pada lapisan kulit (Milasari *et al*, 2019).

Dalam penelitian ini juga dapat dilihat pada Tabel 4, bahwa setiap perlakuan K0, K-, K+, dan Bt3 (konsentrasi 5%), dan Bt3 (konsentrasi 10%) tidak menunjukan adanya pengaruh yang signifikan dalam menyembuhkan luka. Pembengkakan disebabkan karena adanya hiperemi dan sebagian besar ditimbulkan oleh pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan-jaringan interstitial (Oktaviani dan Pujiyanto, 2018). Inflamasi merupakan bentuk respons tubuh secara alamiah terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik atau zat kimia. Saat terjadi luka, tubuh akan berusaha mengeliminasi zat berbahaya dan bersiap untuk memperbaiki jaringan tubuh (Saputri dan Zahara 2016). Inflamasi biasanya diobati dengan obat antiinflamasi steroid (AIS) maupun nonsteroid (AINS). Kandungan Senyawa antioksidan yang tinggi serta berpotensi memiliki aktivitas antiinflamasi dapat mengurangi pelepasan faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) yang diinduksi oleh lipopolisakarida (Jung *et al*, 2017).

Berdasarkan Tabel 5, dapat dilihat bahwa penggunaan salep Bt3 (konsentrasi 5%) dan salep aminoglikosida menunjukan persentase penyembuhan luka yang paling optimal. Dalam penelitian Vijayalakshmi (2022), laju kontraksi luka secara signifikan lebih tinggi pada mencit yang diobati dengan salep secara topikal dikarenakan periode epitelisasi luka yang diobati lebih pendek. Penggunaan salep aminoglikosida (*gentamicin sulfate* 0.1%) menurut Jasmadi *et al* (2015) merupakan suatu antibiotik yang efektif untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram positif dan negatif. Sedangkan, kelompok kontrol negatif dan K0 (tanpa perlakuan) memiliki tingkat kesembuhan lebih rendah dibanding kelompok perlakuan lainnya. Hal tersebut dijelaskan dalam penelitian Insani *et al.* (2017) bahwa kontrol negatif tidak memiliki zat yang dapat mempercepat proses atau membersihkan luka dari benda asing yang menempel pada kulit. Seharusnya, dengan meningkatnya dosis obat atau konsentrasi maka aktifitas penyembuhan akan menunjukkan peningkatan, akan tetapi pada salep Bt3 (konsentrasi 10%) terjadi penurunan aktifitas penyembuhan luka. Hal ini karena beberapa jenis obat dalam dosis yang lebih tinggi justru menyebabkan pelepasan histamin secara langsung dari *mast cell* sehingga mengakibatkan pembuluh darah menjadi lebih *permeable* terhadap cairan plasma dan menimbulkan proses peradangan (Hertian *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

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

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada XXX

KONTRIBUSI PENULIS

(Misal W singkatan nama penulis) **W:** Mengumpulkan data penelitian, menulis artikel, merevisi naskah akhir; **RP:** Merancang alur penelitian, membimbing proses penelitian, mengumpulkan data penelitian, membuat draf artikel, merevisi naskah akhir.

REFERENSI

- 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), pp.26-33.
- 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), pp.221-2230.
- Cunha, C. B., and Opal, S. M. 2018. Antibiotic Stewardship: Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. *Medical Clinics*, 102(5), pp.831–843.
- 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), pp.11-20.
- Insani, A., Prameswari, M.C., Muharrom, N.A., Hidayati, T., Nugrahani, A.P., dan Sakinah, E.N. 2017. Salep Daun *Syzygium samarangense* Meningkatkan Proses Penyembuhan Luka Bakar Berdasarkan Kolagen. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 3(3), pp.30-33.
- 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), pp.120-122.
- 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), pp.1–10.
- Khan, A. B. Wilson and Gould I. M. 2018. Current and Future Treatment Options for Community-Associated MRSA Infection. *Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy*.
- 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), pp.180-189.
- 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), pp.186-202.
- 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), pp.45-56.
- 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), p.e980.

- Pratiwi, R. H. 2017. Mekanisme Pertahanan Bakteri Patogen terhadap Antibiotik. *Jurnal Pro-Life*, 4(3), pp.418-429.
- Reygaert, W.C. 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), pp.482–501.
- Ricardo, A. N. 2024. Peranan Makrofag Dalam Penyembuhan Luka Oral. *Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut (JKGM)*, 6(1), pp.6-11.
- 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), pp.107–119.
- 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), pp.108 117.
- Sholihah, R. M. 2021. Uji Aktivitas Antibiofilm *Aspergillus oryzae* terhadap Biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Vijayalakshmi, K. 2022. Experimental Evaluation of An Antimicrobial Protein from *Bacillus amyloliquefaciens* MBL27 for Wound Healing Potential in Rats. *Comparative Clinical Pathology*, 31(4), pp.627-647.
- 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), p.553.