

**EVALUASI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK FENOLIK *Spirulina platensis*  
SEBAGAI KANDIDAT SEDIAAN SALEP LUKA DIABETES**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains

Program Studi Kimia



oleh:

Deaniar Hafilah

NIM 1909295

**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA**

**2023**

**EVALUASI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK FENOLIK *Spirulina platensis*  
SEBAGAI KANDIDAT SEDIAAN SALEP LUKA DIABETES**

Oleh

Deaniar Hafilah

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi Kimia Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

© Deaniar Hafilah

Universitas Pendidikan Indonesia

Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang

Skripsi ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang, difotokopi, atau cara lainnya tanpa izin dari penulis.

**HALAMAN PENGESAHAN**

**EVALUASI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK FENOLIK *Spirulina platensis*  
SEBAGAI KANDIDAT SEDIAAN SALEP LUKA DIABETES**

Oleh

Deaniar Hafilah

NIM 1909295

Disetujui dan disahkan oleh:

Pembimbing I,



Heli Siti Halimatul Munawaroh, Ph.D

NIP. 197907302001122002

Pembimbing II,

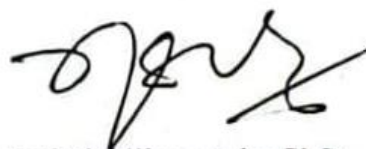


Gun Gun Gumilar, M.Si

NIP. 197906262001121001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kimia



Prof. Fitri Khoerunnisa, Ph.D

NIP. 197806282001122001

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Evaluasi Aktivitas Antibakteri Ekstrak Fenolik *Spirulina platensis* sebagai Kandidat Sediaan Salep Luka Diabetes” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri. Saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika ilmu yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi apabila di kemudian hari ditemukan adanya pelanggaran etika keilmuan atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Bandung, 05 Agustus 2023

Yang Membuat Pernyataan

Deaniar Hafilah

NIM 1909295

## KATA PENGANTAR

Puji serta syukur senantiasa penulis panjatkan ke hadirat Illahirabbi, berkat rahmat dan hidayah-Nya, Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Evaluasi Aktivitas Antibakteri Ekstrak Fenolik *Spirulina platensis* sebagai Kandidat Sediaan Salep Luka Diabetes”. Adapun skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menempuh ujian siding sarjana sains Program Studi Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh sebab itu, penulis sangat berharap adanya saran dan kritik untuk perbaikan di waktu mendatang. Semoga dengan penulisan skripsi ini dapat menambah wawasan serta memberikan manfaat bagi penulis serta pembaca. Akhir kata, penulis ucapkan terima kasih.

Bandung, 05 Agustus 2023

Penulis,

Deaniar Hafilah

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT. yang telah memberikan kesehatan dan juga kemudahan dalam semua proses penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dan membantu penulis, terutama kepada:

1. Orang tua penulis yang senantiasa mendo'akan dan memberikan dukungan baik moril maupun materil.
2. Ibu Heli Siti Halimatul Munawaroh, Ph.D selaku pembimbing I dan pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan, saran, arahan, dan perhatian kepada penulis dalam proses penelitian serta penulisan skripsi.
3. Bapak Gun Gun Gumilar, M.Si. selaku pembimbing II dan Ketua KBK Kimia Hayati yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan masukan selama penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Ibu Prof. Fitri Khoerunnisa, Ph.D selaku Ketua Program Studi Kimia.
5. Dosen, Laboran, serta seluruh staf Program Studi Kimia FPMIPA UPI yang telah memberikan pengetahuan kepada penulis.
6. Dhenisa Shevtyani, Naura Syadiyah, seluruh saudara dan keluarga besar penulis.
7. Teh Selmi Fiqhi Khoiriah, S.Si dan Teh Ni Putu Yunika Arindita, S.Si yang telah membantu, memberi saran dan arahan selama penulis melakukan penelitian di lab dan *molecular docking*.
8. Mari'an Azka Rahmani, Ramadhan, Lydzikri Astuti, Jihan Nurafifah Hernawan, Riska Kurnelia Ananda, Cintana Kanagari, Nurul Hanifah, Neng Asri Laelasari, Ghea Dinda Nugraha, dan Anisa Noorlela yang selalu mendengarkan keluh kesah penulis, menghibur, membantu, dan memberi dukungan pada penulis.

9. Anisa Klarasita, Eka Nikita Pratiwi, Galih Wicaksono, Muhammad Fauzan Fakhrurozi, Melvin Fauzan Idat, Arrizal Abdul Aziz, Muhammad Daffa Putra, Anisa Rizky Salsabila, Thyta Medina Salsabila Erlangga, Kinanti Aulia, Sifa Aulia Rahma, Tufatul Maidah dan seluruh sahabat penulis.
10. Ghea Dinda Nugraha, Anisa Noorlela, Muhammad Fauzan Fakhrurozi, dan Trisa Sukma Nur Insani selaku teman satu bimbingan.
11. Teman-teman seperjuangan Kimia 2019C, KBK Kimia Hayati, serta seluruh rekan Kimia 2019.
12. Seluruh pihak yang telah membantu penulis yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Semoga seluruh amal baik yang telah diberikan akan mendapat balasan yang lebih baik dari Allah SWT.

Bandung, 26 Agustus 2023

Penulis,

Deaniar Hafilah

## ABSTRAK

Infeksi bakteri pada luka diabetes dapat memperparah kondisi luka yang jika dibiarkan dapat mengakibatkan amputasi bahkan kematian. Pada penelitian ini, dilakukan analisis potensi antibakteri dari ekstrak fenolik *Spirulina platensis* sebagai kandidat bahan salep luka diabetes menggunakan pendekatan *in vitro* dan *in silico*. Pengujian *in vitro* diawali dengan penentuan karakteristik ekstrak fenolik *Spirulina platensis* yang ditentukan menggunakan skrining fitokimia, penentuan gugus fungsi menggunakan FTIR, dan penentuan total kadar fenolik. Potensi antibakteri ekstrak fenolik *Spirulina platensis* ditentukan melalui penentuan MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) dan MBC (*Minimum Bactericidal Concentration*). Pengujian fitokimia dan FTIR menunjukkan bahwa ekstrak *Spirulina platensis* mengandung senyawa fenolik dengan total kandungan sebesar  $198,43 \pm 3,95$  mg GAE/g ekstrak. Nilai MIC dan MBC terhadap *Staphylococcus aureus* masing-masing yaitu 500 ppm dan 1000 ppm, MIC dan MBC terhadap *Staphylococcus epidermidis* yaitu 500 ppm, MIC dan MBC terhadap *Pseudomonas aeruginosa* masing-masing sebesar 62,5 ppm dan 125 ppm. Pada pengujian *in silico*, dilakukan visualisasi interaksi antara senyawa fenolik terhadap *Penicillin binding Protein* (PBP) enzim yang berperan dalam sintesis dan pemeliharaan struktur dinding sel. Hasil simulasi menunjukkan bahwa ligan dari kelompok senyawa fenolik berinteraksi dengan enzim PBP melalui ikatan hidrogen, hidrofobik, dan van der Waals dengan energi afinitas pengikatan beberapa senyawa fenolik yaitu asam ferulat, asam galat, asam kafeat, asam klorogenat, asam siringat, asam vanilat, dan asam p-kumarat masing-masing sebesar -5,8 kkal/mol, -5,9 kkal/mol, -6,0 kkal/mol, -7,2 kkal/mol, -5,9 kkal/mol, -5,8 kkal/mol, dan -5,5 kkal/mol. Beberapa senyawa fenolik dalam *Spirulina platensis* diprediksi memiliki aktivitas inhibisi yang lebih besar dari antibiotik Amoxicillin yang memiliki energi afinitas pengikatan dengan enzim PBP sebesar -4,9 kkal/mol. Senyawa fenolik dalam *Spirulina platensis* diprediksi dapat menghambat enzim PBP melalui mekanisme inhibisi kompetitif. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa fenolik dari ekstrak fenolik *Spirulina platensis* memiliki potensi sebagai kandidat bahan antibakteri yang dapat mencegah infeksi pada luka diabetes.

**Kata Kunci:** antibakteri, fenolik, luka diabetes, *Penicillin binding Protein*, *Spirulina platensis*



## **ABSTRACT**

*The wound healing of diabetic ulcers can be slowed down due to bacterial infection., If this situation left untreated, it can lead to amputation or even death. This study aims to explore the antibacterial activity of phenolic extracts derived from Spirulina platensis an active material for diabetic wound dressing using in vitro and in silico approaches. The in vitro testing began with determining the characteristics of the phenolic extract from Spirulina platensis through phytochemical screening, functional group determination using FTIR, and total phenolic content assessment. The antibacterial potential of the phenolic extract from Spirulina platensis was evaluated by determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC). Phytochemical and FTIR analyses revealed that the Spirulina platensis extract contained phenolic compounds with a total content of  $198.42 \pm 3.95$  mg GAE/g of extract. The MIC and MBC values against Staphylococcus aureus were 500 ppm and 1000 ppm, against Staphylococcus epidermidis were both 500 ppm, and against Pseudomonas aeruginosa were 62.5 ppm and 125 ppm, respectively. The in silico simulation identified, the interaction among phenolic compounds and the Penicillin binding Protein (PBP). PBP is an enzyme involved in cell wall synthesis and maintenance. Simulation results showed that ligands from the phenolic compound group interacted with the PBP enzyme through hydrogen bonding, hydrophobic, and van der Waals interactions, with binding affinity energies for some phenolic compounds such as ferulic acid, gallic acid, caffeic acid, chlorogenic acid, syringic acid, vanillic acid, and p-coumaric acid being -5.8 kcal/mol, -5.9 kcal/mol, -6.0 kcal/mol, -7.2 kcal/mol, -5.9 kcal/mol, -5.8 kcal/mol, and -5.5 kcal/mol, respectively. Several phenolic compounds in Spirulina platensis were predicted to have greater inhibitory activity than the antibiotic Amoxicillin, which exhibited a binding affinity energy with the PBP enzyme of -4.9 kcal/mol. Phenolic compounds in Spirulina platensis are predicted to inhibit the PBP enzyme through a mechanism of competitive inhibition. Based on the research findings, it can be concluded that phenolic compounds from the phenolic extract of Spirulina platensis have the potential to be developed as candidate antibacterial agents that can prevent infection in diabetic ulcer.*

**Keywords:** *antibacterial, diabetic ulcers, phenolic, Penicillin binding Protein, Spirulina platensis*

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>UCAPAN TERIMAKASIH</b> .....	vi
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiv
<b>BAB I</b> .....	1
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>1.5 Struktur Skripsi</b> .....	4
<b>BAB II</b> .....	6
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>2.1 Luka Diabetes</b> .....	6
<b>2.2 <i>Staphylococcus aureus</i></b> .....	8
<b>2.3 <i>Staphylococcus epidermidis</i></b> .....	9
<b>2.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> .....	10
<b>2.5 <i>Penicillin binding Protein</i></b> .....	11
<b>2.6 <i>Spirulina platensis</i></b> .....	13
<b>2.7 <i>Molecular docking</i></b> .....	15
<b>BAB III</b> .....	17
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	17
<b>3.1 Waktu dan Lokasi Penelitian</b> .....	17
<b>3.2 Alat dan Bahan</b> .....	17
<b>3.2.1 Alat</b> .....	17
<b>3.2.2 Bahan</b> .....	17
<b>3.3 Prosedur Penelitian</b> .....	18
<b>3.3.1 Studi In Vitro</b> .....	19
<b>3.3.2 Studi <i>In silico</i></b> .....	25

<b>BAB IV</b> .....	28
<b>TEMUAN DAN PEMBAHASAN</b> .....	28
<b>4.1 Karakteristik Ekstrak Fenolik <i>Spirulina platensis</i></b> .....	28
<b>4.2 Aktivitas antibakteri ekstrak fenolik <i>Spirulina platensis</i></b> .....	33
<b>4.3 Prediksi In silico Inhibisi fenolik pada enzim <i>Penicillin binding Protein</i></b> .....	38
<b>4.3.1 Validasi Molecular <i>docking</i></b> .....	38
<b>4.3.2 Interaksi Molekuler dan Afinitas Pengikatan Senyawa Fenolik dengan PBP</b> 39	
<b>4.3.3 Visualisasi sisi pengikatan</b> .....	53
<b>BAB V</b> .....	55
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	55
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	55
<b>5.2 Saran</b> .....	55
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	56
<b>LAMPIRAN</b> .....	59

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3. 1</b> koordinat grid box dan nilai RMSD.....	27
<b>Tabel 4. 1</b> hasil skrining fitokimia ekstrak <i>Spirulina platensis</i> .....	30
<b>Tabel 4. 2</b> Perbandingan serapan FTIR senyawa fenolik hasil penelitian dengan literatur .....	32
<b>Tabel 4. 3</b> Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ekstrak fenolik <i>Spirulina platensis</i> terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> .....	34
<b>Tabel 4. 4</b> Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ekstrak fenolik <i>Spirulina platensis</i> terhadap <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	35
<b>Tabel 4. 5</b> Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ekstrak fenolik <i>Spirulina platensis</i> terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	35
<b>Tabel 4. 6</b> Interaksi molekuler amoxicillin-PBP.....	43
<b>Tabel 4. 7</b> Interaksi molekuler asam ferulat-PBP .....	45
<b>Tabel 4. 8</b> Interaksi molekuler asam galat-PBP.....	46
<b>Tabel 4. 9</b> Interaksi molekuler kompleks asam kafeat-PBP.....	47
<b>Tabel 4. 10</b> Interaksi molekuler kompleks asam klorogenat-PBP.....	49
<b>Tabel 4. 11</b> Interaksi asam p-kumarat-PBP .....	50
<b>Tabel 4. 12</b> Interaksi asam siringat-PBP.....	51
<b>Tabel 4. 13</b> Interaksi asam vanilat-PBP.....	52
<b>Tabel 4. 14</b> residu katalitik .....	54

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Faktor penyebab luka diabetes (Diadaptasi dari Wang <i>et al.</i> , 2020).....	6
<b>Gambar 2.2</b> Proses penyembuhan a) luka normal dan b) luka diabetes (Perez <i>et al.</i> , 2019) .....	7
<b>Gambar 2.3</b> Morfologi <i>Staphylococcus aureus</i> (Diadaptasi dari Jumaah <i>et al.</i> , 2014).....	9
<b>Gambar 2.4</b> Morfologi <i>Staphylococcus epidermidis</i> (Diadaptasi dari Uribe <i>et al.</i> , 2016) .....	10
<b>Gambar 2.5</b> Morfologi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Diadaptasi dari Alwash <i>et al.</i> , 2013)	11
<b>Gambar 2. 6</b> Inhibisi <i>Penicillin binding Protein</i> oleh beta lactam (Diadaptasi dari Kathait & Rawat., 2020).....	12
<b>Gambar 2. 7</b> Filamentous <i>Spirulina platensis</i> .....	14
<b>Gambar 2.8</b> Struktur senyawa fenolik .....	15
<b>Gambar 2.9</b> Model molekular <i>docking</i> A) Rigid lock and key B) Induced fit diadaptasi dari J. fan <i>et al.</i> (2019) .....	16
<b>Gambar 3. 1</b> Diagram alir penelitian in vitro dan in silico .....	18
<b>Gambar 3.2</b> Tahap penelitian in vitro .....	19
<b>Gambar 3. 3</b> Persamaan reaksi uji alkaloid .....	20
<b>Gambar 3. 4</b> Persamaan reaksi Uji Salkowski .....	21
<b>Gambar 3. 5</b> persamaan reaksi uji tanin .....	22
<b>Gambar 3.6</b> Persamaan reaksi uji flavonoid .....	22
<b>Gambar 3. 7</b> persamaan reaksi uji fenol.....	23
<b>Gambar 3.8</b> persamaan reaksi uji kumarin.....	23
<b>Gambar 3.9</b> persamaan reaksi asam galat dengan reagen folin-ciocalteu .....	24
<b>Gambar 3.10</b> Tahapan Penelitian In silico Molekular <i>docking</i> .....	26
<b>Gambar 4.1</b> a) ekstrak <i>Spirulina platensis</i> b) ekstrak <i>Spirulina platensis</i> dalam larutan .	29
<b>Gambar 4.2</b> Spektra FTIR ekstrak fenolik <i>Spirulina platensis</i> .....	31
<b>Gambar 4.3</b> Campuran hasil inkubasi pengujian kuantifikasi total kandungan fenolik (kiri ke kanan: ekstrak <i>Spirulina platensis</i> ; asam galat 100; 50; 25; 12,5; 6,25 ppm) .....	33
<b>Gambar 4.4</b> Hasil MBC ekstrak <i>Spirulina platensis</i> terhadap a) <i>Staphylococcus aureus</i> , b) <i>Staphylococcus epidermidis</i> c) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Well no 1.1-1.12 pengujian simplo, Well no 2.1-2.12 pengujian duplo, Well no 3.1-3.12 pengujian triplo.....	37
<b>Gambar 4. 5</b> Grid box beta laktam terhadap PBP .....	39
<b>Gambar 4. 6</b> Afinitas pengikatan amoxicillin dan ligan senyawa fenolik dengan enzim PBP .....	40
<b>Gambar 4. 7</b> Interaksi Molekuler kompleks amoxicillin-PBP.....	43
<b>Gambar 4. 8</b> Interaksi molekuler kompleks asam ferulat-PBP .....	45
<b>Gambar 4. 9</b> Interaksi molekuler kompleks asam galat-PBP .....	46
<b>Gambar 4. 10</b> Interaksi molekuler kompleks asam kafeat-PBP .....	47
<b>Gambar 4. 11</b> Interaksi molekuler asam klorogenat-PBP .....	48
<b>Gambar 4. 12</b> Interaksi molekuler kompleks asam p-kumarat-PBP.....	49
<b>Gambar 4. 13</b> Interaksi molekuler asam siringat-PBP .....	50
<b>Gambar 4. 14</b> Interaksi molekuler asam vanilat-PBP .....	51
<b>Gambar 4. 15</b> Visualisasi sisi pengikatan ligan dengan enzim PBP.....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Tabel Persen rendemen ekstrak fenolik <i>Spirulina platensis</i> .....	59
<b>Lampiran 2.</b> Tabel raw data FTIR Eksrak fenoli <i>Spirulina platensis</i> .....	59
<b>Lampiran 3.</b> Kurva Kalibrasi Standar Asam Galat dan Perhitungan Total Kadar Fenolik .....	59
<b>Lampiran 4.</b> Tabel Konsentrasi dan Absorbansi .....	60
<b>Lampiran 5.</b> Perhitungan Total Kadar Fenolik .....	60
<b>Lampiran 6.</b> Tabel perhitungan total kadar fenolik.....	60
<b>Lampiran 7.</b> Protein enzim PBP .....	60
<b>Lampiran 8.</b> Afinitas pengikatan ligan dengan enzim .....	61

### DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J. P., & Molle, V. (2021). Staphylococcus aureus toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. *Toxins*, *13*(10), 677.
- Alavi, S. M., & Khosravi, A. Z. (2008). Bacteriologic study of diabetic foot ulcer. *International Journal of Infectious Diseases*, *12*, e209.
- Aldulaimi, O. A. (2017). General overview of phenolics from plant to laboratory, good antibacterials or not. *Pharmacognosy Reviews*, *11*(22), 123.
- Alwash, M. S., Ibrahim, N., & Ahmad, W. Y. (2013). Identification and mode of action of antibacterial components from *Melastoma malabathricum* Linn leaves. *American journal of infectious diseases*, *9*(2), 46-58.
- Bassetti, M., Peghin, M., Treccarichi, E. M., Carnelutti, A., Righi, E., Del Giacomo, P., & Tumbarello, M. (2017). Characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and predictors of early and late mortality. *PLoS One*, *12*(2), e0170236.
- Butrico, C. E., Klopfenstein, N., Green, E. R., Johnson, J. R., Peck, S. H., Ibberson, C. B., & Cassat, J. E. (2023). Hyperglycemia Increases Severity of *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis and Influences Bacterial Genes Required for Survival in Bone. *Infection and Immunity*, *91*(4), e00529-22.
- Cabeen, M. T., Leiman, S. A., & Losick, R. (2016). Colony-morphology screening uncovers a role for the *Pseudomonas aeruginosa* nitrogen-related phosphotransferase system in biofilm formation. *Molecular microbiology*, *99*(3), 557-570.
- Chabi, R., & Momtaz, H. (2019). Virulence factors and antibiotic resistance properties of the *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from hospital infections in Ahvaz, Iran. *Tropical medicine and health*, *47*(1), 1-9.
- Cho, H., Uehara, T., & Bernhardt, T. G. (2014). Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell*, *159*(6), 1300-1311.
- Deng, H., Li, B., Shen, Q., Zhang, C., Kuang, L., Chen, R., Wang, S.Y., Ma, Z. Q., & Li, G. (2023). Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. *Journal of Diabetes*, *15*(4), 299-312.
- El-Moataaz, S., Ismael, H., & Aborhyem, S. (2019). Assessment of chemical composition of *Spirulina platensis* and its effect on fasting blood glucose and lipid profile in diabetic Rats. *Journal of High Institute of Public Health*, *49*(3), 199-211.

- Fu, L., Lu, W., & Zhou, X. (2016). Phenolic compounds and in vitro antibacterial and antioxidant activities of three tropic fruits: Persimmon, guava, and sweetsop. *BioMed research international*, 2016.
- Jafar, N., Edriss, H., & Nugent, K. (2016). The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *The American journal of the medical sciences*, 351(2), 201-211.
- Jumaah, N., Joshi, S. R., & Sandai, D. (2014). Prevalence of bacterial contamination when using a diversion pouch during blood collection: a single center study in Malaysia. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 21(3), 47.
- Kathait, J., & Rawat, A. S. (2020) Beta-Lactam Antibiotiks Induced Neurotoxicity. *IOSR Journal of Pharmacy*, 10 (7), 01-07.
- Lede, M. J., Hariyanto, T., & Ardiyani, V. M. (2018). Pengaruh kadar gula darah terhadap penyembuhan luka diabetes mellitus di puskesmas dinoyo malang. *Nursing News: Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 3(1).
- Manongko, P. S., Sangi, M. S., & Momuat, L. I. (2020). Uji senyawa fitokimia dan aktivitas antioksidan tanaman patah tulang (*Euphorbia tirucalli* L.). *Jurnal Mipa*, 9(2), 64-69.
- Matos, M., Mendes, R., Silva, A. B., & Sousa, N. (2018). Physical activity and exercise on diabetic foot related outcomes: a systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 139, 81-90.
- Nagendra, L., Boro, H., & Mannar, V. (2022). *Bacterial infections in diabetes*. Endotext. Tersedia Online dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579762/>
- Nageen, A. (2016). The most prevalent organism in diabetic foot ulcers and its drug sensitivity and resistance to different standard antibiotiks. *J Coll Physicians Surg Pak*, 26(4), 293-6.
- Namvar, A. E., Bastarahang, S., Abbasi, N., Ghehi, G. S., Farhadbakhtiaran, S., Arezi, P., ... & Chermahin, S. G. (2014). Clinical characteristics of *Staphylococcus epidermidis*: a systematic review. *GMS hygiene and infection kontrol*, 9(3).
- Packer, C. F., Ali, S. A., & Manna, B. (2018). Diabetic ulcer. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Percival, S. L., Malone, M., Mayer, D., Salisbury, A. M., & Schultz, G. (2018). Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *International wound journal*, 15(5), 776-782.
- Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. D. J., Martinez-Blanco, M. D. R., Mollinedo-



- Montano, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castaneda-Miranda, R., & Garza-Veloz, I. (2019). Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. *Medicina*, 55(11), 714.
- Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Pantel, A., Schuldiner, S., Sotto, A., & Lavigne, J. P. (2020). Biofilms in diabetic foot ulcers: Significance and clinical relevance. *Microorganisms*, 8(10), 1580.
- Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., & Wu, M. (2022). *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 199.
- Saseedharan, S., Sahu, M., Chaddha, R., Pathrose, E., Bal, A., Bhalekar, P., Sekar, P & Krishnan, P. (2018). Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. *brazilian journal of microbiology*, 49, 401-406.
- Sedjati, S., Supriyantini, E., Ridlo, A., Soenardjo, N., & Santi, V. Y. (2018). Kandungan Pigmen, Total Fenolik Dan Aktivitas Antioksidan *Sargassum* sp. *Jurnal Kelautan Tropis*, 21(2), 137-144.
- Shareef, J., Sunny, S., & Bhagavan, K. R. (2018). Study on bacteriological profile and antibiotik susceptibility pattern in patients with diabetic foot ulcers in a tertiary care teaching hospital. *Journal of Social Health and Diabetes*, 6(01), 040-047.
- Siddiqui, A. R., & Bernstein, J. M. (2010). Chronic wound infection: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 28(5), 519-526.
- Uribe-Alvarez, C., Chiquete-Félix, N., Contreras-Zentella, M., Guerrero-Castillo, S., Peña, A., & Uribe-Carvajal, S. (2016). *Staphylococcus epidermidis*: metabolic adaptation and biofilm formation in response to different oxygen concentrations. *FEMS Pathogens and Disease*, 74(1), ftv111.
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotik resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and therapeutics*, 40(4), 277.
- Wang, Y., Zhu, J., Chen, J., Xu, R., Groth, T., Wan, H., & Zhou, G. (2022). The signaling pathways induced by exosomes in promoting diabetic wound healing: a mini-review. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(10), 4960-4976.