

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

*Alhamdulillah rabbil 'alamin*, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah mengizinkan penulis untuk menyelesaikan disertasi dengan judul: **Peran *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* pada Patogenesis Akne Vulgaris: Kajian terhadap Aktivitas Lipase, Kemampuan Membentuk Biofilm dan Kadar *Free Fatty Acid* dalam Komedogenesis**. Disertasi ini dibuat sebagai tugas akhir sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana FK Universitas Padjadjaran Bandung.

Akne vulgaris merupakan penyakit inflamasi kronis unit pilosebacea yang sering ditemukan, ditandai dengan komedo, papul, pustul dan nodul serta sikatriks terutama pada wajah. Kelainan ini paling sering dijumpai pada masa remaja dan memiliki dampak psikososial yang signifikan. Patogenesis penyakit AV kompleks dengan etiologi multifaktorial. Peran *C. acnes* pada patogenesis AV telah banyak diketahui dan diteliti. Namun, peran bakteri lain yaitu *S. epidermidis* yang sering ditemukan bersama *C. acnes* pada lesi akne, masih belum diketahui apakah meningkatkan atau mencegah pembentukan komedo. Penelitian ini bertujuan menganalisis peran *C. acnes* dan *S. epidermidis* pada patogenesis AV melalui kajian terhadap aktivitas lipase, kemampuan membentuk biofilm serta kadar *free fatty acid* (FFA) dalam proses pembentukan komedo, sebagai lesi awal AV. Hasil penelitian, aktivitas lipase antara *C. acnes* dan *S. epidermidis* tidak berbeda.

Kemampuan membentuk biofilm tidak meningkatkan aktivitas lipase dan kadar FFA baik pada *C. acnes* maupun *S. epidermidis*. Keberadaan *S. epidermidis* bersama *C. acnes* tidak meningkatkan pembentukan komedo. Peran *S. epidermidis* dalam interaksi dengan *C. acnes* diduga bersifat preventif dalam pembentukan komedo dan masih perlu diteliti lebih lanjut.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan disertasi ini terlaksana berkat arahan, dukungan, bimbingan serta bantuan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama masa pendidikan, penelitian, hingga selesainya disertasi ini.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Med Tri Hanggono Achmad, dr., M.Si selaku Rektor Universitas Padjadjaran periode 2015-2019, Prof. Dr. Rina Indriastuti, S.E, M.SIE., selaku Rektor Universitas Padjadjaran periode 2019-2024 penulis menghaturkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan untuk menjalani pendidikan di Program Doktor pada Program Pascasarjana Ilmu Kedokteran FK Universitas Padjadjaran sehingga proses pendidikan berjalan lancar.

Kepada yang terhormat Dr. Yoni Fuadah Syukriani, dr., M.Si., Sp.FM(K)., DFM. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unpad periode 2016-2018, Dr.med. Setiawan, dr., AIFM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unpad periode 2018-2021, serta Prof Dr. Yudi Mulyana Hidayat, dr., SpOG(K)-Onk, DMAS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unpad saat ini, penulis menghaturkan terima

kasih tak terhingga atas izin dan dukungan kepada penulis dalam pendidikan program Doktor ini.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya juga penulis haturkan kepada Prof. Dr. Dedi Rachmadi Sjambas, dr.,Sp.A.,M.Kes selaku Ketua Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran FK Unpad periode 2016-2018, Herry Herman, dr., SpOT., PhD. selaku Ketua Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran FK Unpad periode 2018-2021, dan Prof. Dr. Meita Dhamayanti, dr., SpA(K), Subsp.TKPS, M.Kes, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran FK Unpad sejak tahun 2021 hingga saat ini, atas arahan, bantuan serta motivasi untuk penulis selama menempuh pendidikan.

Kepada yang terhormat Ayi Djembarsari,dr., MARS selaku Direktur Utama RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2014-2017, R. Nina Susana Dewi, SpPK(K), M.Kes.,MMRS selaku Direktur Utama RSUP Dr Hasan Sadikin periode 2017-2021, Iryanti, dr., SpM, MARS selaku Direktur Utama RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung periode 2021-2022, dan Yana Akhmad Supriatna, dr., SpPD-KP selaku Direktur Utama RSUP Dr. Hasan Sadikin saat ini, yang telah mengizinkan penulis mengikuti program doktor di Universitas Padjadjaran dan melakukan penelitian pada pasien di poliklinik, penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Endang Sutedja, dr., SpKK(K) selaku Ketua Tim Promotor, dan Dr. Reti Hindritiani, dr., SpKK(K) serta Andri Rezano, dr., M.Kes, PhD selaku anggota tim promotor, penulis menghaturkan terima kasih serta penghargaan yang tidak terhingga atas segala kesabaran, motivasi dan saran

dalam membimbing penulis selama pendidikan, penelitian dan penyelesaian disertasi ini. Pengalaman dan wawasan berpikir yang diberikan kepada penulis merupakan hal yang sangat berharga.

Ucapan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya juga penulis haturkan kepada Tim Penelaah dan Penguji yang terdiri dari Prof. Dr. Anis Irawan Anwar, dr., SpKK(K), Guru Besar dari FK Universitas Hasanuddin, Makassar; Dr. Coriejati Rita, dr., SpPK(K), M.M, serta Dr. Reiva Farah Dwiyana, dr., SpKK(K), M.Kes yang telah meluangkan waktu menelaah, memberikan masukan serta saran yang sangat berharga demi perbaikan disertasi ini. Kepada yang terhormat Prof. Arief Sjamsulaksan Kartasasmita, dr., SpM(K),M.Kes.,MM,PhD sebagai perwakilan Guru Besar FK Unpad atas kesediaannya menguji, penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya juga penulis haturkan kepada Prof. Dr. Oki Suwarsa, dr., M.Kes, SpKK(K) selaku Kepala Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin (IKKK) terdahulu dan Dr. Reti Hindritiani, dr. SpKK(K) selaku Kepala Departemen/KSM IKKK serta sebagai Kepala Divisi Dermatologi Kosmetik dan Estetik saat ini, para Guru Besar dan seluruh staf pengajar IKKK khususnya Divisi Dermatologi Kosmetik dan Estetik, para Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS), tim hibah internal akne vulgaris, perawat dan tenaga kependidikan KSM IKKK, atas dukungan semangat, pengertian dan bantuan sejak awal pendidikan hingga penyusunan disertasi ini.

Kepada Kepala Instalasi Rawat Jalan (IRJ) RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung, Kasub dan seluruh staf IRJ, penulis haturkan terima kasih atas semangat, dukungan, serta pengertian untuk keluangan waktu menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Kepada Kepala Bagian dan Staf Mikrobiologi FK Unpad Bandung, Kepala dan Staf Laboratorium Sentral Unpad, Jatinangor, Kepala dan Staf Laboratorium Biofarma, para sejawat ahli yaitu Mas Rizky A.A Syamsunarno, dr., M.Kes., Ph.D, Adi Imam Cahyadi, dr., M.Kes, Fedri R. Rinawan, dr., M.Sc.,Ph.D, dan Dr., Lulu Eva Rakhmilla,dr.,M.KM atas segala bantuan dan dukungan sehingga seluruh proses penelitian berjalan dengan baik dan lancar, penulis menghaturkan terima kasih tiada terhingga.

Penghargaan dan terima kasih penulis sampaikan kepada rekan-rekan seperjuangan program Doktor yang telah bersama-sama saling memberi semangat sejak awal pendidikan, penelitian hingga penyusunan disertasi ini.

Sembah bakti dan ungkapan rasa terima kasih terdalam penulis untuk ayahanda tercinta Bapak Ir. Tantan Ruchiatan (alm) dan ibunda tercinta Mama Ny An-an N. Tachmat yang telah membesarkan, mendorong, membimbing dan mendidik dengan ikhlas dan penuh kasih sayang, memberikan ilmu dan keteladanan dalam kehidupan sehari-hari. Semoga menjadi amal ibadah yang diterima Allah SWT dan diberi ganjaran surga-Nya. Ungkapan terima kasih dan rasa hormat penulis tujukan pula kepada ayah dan ibu mertua, Bapak dr Wahyu Purwaganda, M.Sc, Ibu Enny Siti Nurmalawati (almh) serta Ibu Lilis Hernaya atas nasihat, untaian doa, kasih sayang dan dukungan penuh selalu. Ucapan terima kasih yang tak

terhingga kepada suami tercinta, Mohamad Taswin Satya Parayana, kedua buah hati tersayang, Kayra Parayana dan Miura Parayana atas keikhlasan, untaian doa, dukungan moril, materiil, kasih sayang, dan semangat di setiap langkah perjalanan penulis dalam penyelesaian pendidikan doktor. Kepada kakak dan adik tercinta, Ady Saptadi Ruchiatan dan RR Tunie Ariestuti Ruchiatan; Regi Wahyu dan Mita Tri Ariyanti, Krishnadi Ruchiatan dan Asri Dwi Lestari, serta seluruh keluarga besar Djunardi, Tachmat, Ruchiatan, dan Purwaganda penulis sampaikan terima kasih atas doa, dukungan, semangat yang telah diberikan.

Kepada pasien-pasien serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah sangat membantu kelancaran proses pendidikan hingga tersusunnya disertasi ini penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karuniaNya serta membalas segala kebaikan yang telah diberikan. Aamin ya Rabbal alamin.

Bandung, 9 Agustus 2023

Kartika Ruchiatan

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>LEMBAR PERNYATAAN</b> .....	iii
<b>DALIL - DALIL</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xviii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xix
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xxi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xxv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang Penelitian .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	10
1.3. Tujuan Penelitian.....	10
1.4. Kegunaan Penelitian. ....	11
1.4.1 Aspek Teoretis/Keilmuan.....	11
1.4.2 Aspek Praktis/Guna Laksana.....	11
<b>BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN</b>	
<b>HIPOTESIS</b> .....	12

2.1.	Kajian Pustaka.....	12
2.1.1.	Definisi dan Epidemiologi Akne Vulgaris.....	12
2.1.1.1	Manifestasi Klinis.....	13
2.1.1.2	Patogenesis Akne Vulgaris.....	15
2.1.1.3	Komedogenesis .....	16
2.1.1.3.1	Komedo, Sebum, Lipase dan <i>Free Fatty Acid</i> .....	17
2.1.1.3.2	Peran Mikrobiota pada Patogenesis Akne Vulgaris .....	19
2.1.1.3.2.1.	<i>Cutibacterium acnes</i> .....	23
2.1.1.3.2.2	<i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	24
2.1.2.	Biofilm .....	25
2.1.2.1	Definisi Biofilm.....	25
2.1.2.2	Biofilm dan Lipase sebagai Faktor Virulensi Bakteri	29
2.1.3.	Pemeriksaan Penunjang Penelitian Mikrobiota.....	32
2.1.3.1	Pemeriksaan Mikrobiologik.....	32
1.	<i>Standardized Skin Surface Biopsy</i> .....	32
2.	Metode Kultur untuk Isolasi dan Identifikasi Bakteri.....	33
3.	Pemeriksaan Biofilm.....	35
4.	Pemeriksaan Aktivitas Lipase.....	35
5.	Pemeriksaan Kadar FFA dan TG dari Sebum.....	36



2.2	Kerangka Pemikiran.....	37
2.3	Premis dan Hipotesis.....	43
	2.3.1 Premis.....	43
	2.3.2 Hipotesis.....	45
	<b>BAB III PESERTA, BAHAN DAN METODE PENELITIAN.....</b>	<b>46</b>
3.1.	Peserta Penelitian.....	46
	3.1.1. Kriteria Inklusi.....	46
	3.1.2. Kriteria Eksklusi.....	46
	3.1.3. Penentuan Besar Sampel.....	47
3.2.	Alat dan Bahan Penelitian.....	48
	3.2.1 Alat Penelitian.....	48
	3.2.2 Bahan Penelitian.....	50
3.3.	Metode Penelitian .....	52
	3.3.1. Rancangan Penelitian.....	52
	3.3.2. Identifikasi Variabel .....	52
	3.3.2.1. Variabel Bebas.....	52
	3.3.2.2. Variabel Tergantung.....	52
	3.3.2.3. Variabel Perancu.....	53
	3.3.3. Definisi Operasional Variabel.....	53
	3.3.4. Prosedur Penelitian.....	55
	3.3.4.1 Persiapan.....	55
	3.3.4.2 Pelaksanaan.....	55
3.4	Alur Penelitian.....	63

3.5.	Rancangan Analisis Data Penelitian.....	64
3.6	Lokasi Penelitian.....	65
3.7	Aspek Etik Penelitian.....	66
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>68</b>
4.1	Hasil Penelitian.....	68
4.1.1	Karakteristik Peserta Penelitian.....	68
4.1.2	Perbandingan Aktivitas Lipase antara <i>S. epidermidis</i> dan <i>C. acnes</i> .....	70
4.1.3	Perbandingan Aktivitas Lipase antara <i>C. acnes</i> Pembentuk Biofilm dan Non-pembentuk Biofilm.....	70
4.1.4	Perbandingan Aktivitas Lipase antara <i>S. epidermidis</i> Pembentuk Biofilm dan Non-pembentuk Biofilm.....	71
4.1.5	Perbandingan Aktivitas Lipase antara <i>S. epidermidis</i> dan <i>C. acnes</i> Pembentuk Biofilm.....	72
4.1.6	Perbandingan Kadar FFA pada Sebum Pasien dengan <i>C. acnes</i> Pembentuk Biofilm dan Non-Pembentuk Biofilm.....	72
4.1.7	Perbandingan Kadar FFA pada Sebum Pasien dengan <i>S. epidermidis</i> Pembentuk Biofilm dan Non-Pembentuk Biofilm.....	73
4.1.8	Pengaruh Keberadaan <i>S. epidermidis</i> bersama <i>C. acnes</i> pada Pembentukan Komedo.....	74
4.2	Uji Hipotesis.....	77

4.3	Pembahasan.....	80
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>97</b>
5.1	Simpulan.....	97
	5.1.1 Simpulan Umum.....	97
	5.1.2 Simpulan Khusus.....	97
5.2	Saran.....	98
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>99</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>111</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
3.1. Definisi Operasional.....	53
3.2. Nilai OD Biofilm.....	60
4.1 Karakteristik Peserta Penelitian.....	69
4.2 Perbandingan Aktivitas Lipase <i>S. epidermidis</i> dan <i>C. acnes</i> .....	70
4.3 Perbandingan Aktivitas Lipase <i>C. acnes</i> PB dan Non-PB.....	70
4.4 Perbandingan Aktivitas Lipase <i>S. epidermidis</i> PB dan Non-PB.....	71
4.5 Perbandingan Aktivitas Lipase <i>S. epidermidis</i> PB dan <i>C. acnes</i> PB.....	72
4.6 Perbandingan Kadar FFA pada Sebum Pasien dengan <i>C. acnes</i> PB dan Non-PB.....	73
4.7 Perbandingan Kadar FFA pada Sebum Pasien dengan <i>S. epidermidis</i> PB dan Non-PB.....	73
4.8 Kadar TG, Aktivitas Lipase, Kadar FFA dan Jumlah Komedo pada Tiga Kelompok Bakteri.....	74

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Manifestasi klinis akne vulgaris.....	14
2.2. Skema pembentukan lesi AV.....	16
2.3. Komedogenesis.....	18
2.4. Faktor yang memengaruhi mikrobiota kulit.....	21
2.5. Skema siklus pembentukan biofilm.....	27
2.6. Skema komposisi biofilm.....	28
2.7. Mekanisme <i>quorum sensing</i> pada bakteri PB.....	29
2.8. Gambaran mikroskopik bahan pemeriksaan pada strip SSSB.....	33
2.9. Bagan Kerangka Pemikiran.....	42
3.1 Bagan Alur Penelitian .....	63
4.1 <i>Path Analysis</i> pembentukan komedo pada kombinasi <i>C. acnes</i> dan <i>S. epidermidis</i> .....	76

## DAFTAR SINGKATAN

Aap	<i>accumulation associated protein</i>
AFA	<i>adult female acne</i>
AV	akne vulgaris
bap	<i>biofilm associated protein</i>
CA	<i>Cutibacterium acnes</i>
<i>C. acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CLSM	<i>confocal laser scanning microscopy</i>
CWA	<i>cell wall-anchored</i>
DHT	dihidrotestosteron
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DsAs	<i>dermatan sulfate adhesins</i>
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>
FFA	<i>free fatty acid</i>
FTM	<i>fluid thioglycollate medium</i>
glu	glukosa
ica	<i>intracellular adhesion</i>
IKKK	Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
IL	Interleukin
IRJ	Instalasi Rawat Jalan
<i>K</i>	<i>Klebsiella</i>

MSCRAMMs	<i>microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>
NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells</i>
OD	<i>Optical Density</i>
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PB	pembentuk <i>biofilm</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PCOS	<i>polycystic ovary syndrome</i>
PIA	<i>polysaccharide intercellular adhesin</i>
p-NPP	p-nitrophenyl palmitate
PPARs	<i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
Prodi	<i>Program studi</i>
PSMs	<i>phenol-soluble modulins</i>
QS	<i>quorum sensing</i>
RFLP	<i>restriction fragment length polymorphism</i>
rRNA	<i>ribosomal ribonucleic acid</i>
RS	Rumah Sakit
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
RT	<i>Ribotype</i>
Sap	<i>surface-associated protein</i>
SE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

SSSB	<i>standardized skin surfaced biopsy</i>
TCP	<i>tissue culture plate</i>
TG	Triglycerida
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TSB	<i>Trypticase soya broth</i>
Aap	<i>accumulation associated protein</i>
AFA	<i>adult female acne</i>
AV	akne vulgaris
bap	<i>biofilm associated protein</i>
CA	<i>Cutibacterium acnes</i>
<i>C. acnes</i>	<i>Cutibacterium acnes</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CLSM	<i>confocal laser scanning microscopy</i>
CWA	<i>cell wall-anchored</i>
DHT	dihidrotestosteron
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DsAs	<i>dermatan sulfate adhesins</i>
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>
FFA	<i>free fatty acid</i>
FTM	<i>fluid thioglycollate medium</i>
glu	glukosa
ica	<i>intracellular adhesion</i>



IKKK	Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
IL	Interleukin
IRJ	Instalasi Rawat Jalan
<i>K</i>	<i>Klebsiella</i>
MSCRAMMs	<i>microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>
NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells</i>
OD	<i>Optical Density</i>
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PB	pembentuk <i>biofilm</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PCOS	<i>polycystic ovary syndrome</i>
PIA	<i>polysaccharide intercellular adhesin</i>
p-NPP	p-nitrophenyl palmitate
PPARs	<i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
Prodi	<i>Program studi</i>
PSMs	<i>phenol-soluble modulins</i>
QS	<i>quorum sensing</i>
RFLP	<i>restriction fragment length polymorphism</i>
rRNA	<i>ribosomal ribonucleic acid</i>
RS	Rumah Sakit
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat

RT	<i>Ribotype</i>
Sap	<i>surface-associated protein</i>
SE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SSSB	<i>standardized skin surfaced biopsy</i>
TCP	<i>tissue culture plate</i>
TG	Triglycerida
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TSB	<i>Trypticase soya broth</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Informasi Penelitian.....	111
2. Lembar <i>Informed Consent</i> .....	115
3. Surat Etik Penelitian.....	116
4. Prosedur Pengambilan Sebum dan Komedo.....	117
5. Prosedur Isolasi dan Identifikasi Bakteri.....	120
6. Prosedur Uji Pembentukan Biofilm.....	123
7. Prosedur Pemeriksaan Aktivitas Lipase.....	127
8. Pemeriksaan Kadar TG dan FFA.....	129
9. Protokol Pemeriksaan TG.....	131
10. Protokol Pemeriksaan FFA.....	133
11. Data Karakteristik Peserta Penelitian.....	135
12. Data Pemeriksaan Isolat, Lipase dan Biofilm.....	138
13. Data Hasil Pemeriksaan Jumlah Lesi .....	141
14. Data Hasil Pemeriksaan TG dan FFA.....	144
15. Data Kelompok Pasien dengan Isolat Tunggal.....	145
16. Data Kelompok Pasien dengan Isolat Kombinasi.....	146
17. Data <i>Optical Density</i> .....	147
18. Analisis Data Stastistik dengan Program STATA.....	152
19. Riwayat Hidup .....	158