

EDITOR:
Prof. Dr. Yusuf Sabilu, M.Si.
Jekmal Malau, S.Si., M.Si.



BIOTEKNOLOGI ANTIMIKROBA



Latifa Amalia | Bambang Suprptoно | Seftiwan Pratami Djasfar
Fendra Wician | Junie Suriawati | Hamdayani L.A | Habiburrahim Burhanuddin
Andi Dian Astriani | Putri Damayanti | Irma Nur Sukmawati | Fhahri Mubarak
Devy Ratriana Amiati

BIOTEKNOLOGI ANTIMIKROBA

Buku Bioteknologi Antimikroba yang berada ditangan pembaca ini terdiri dari 12 Bab

- Bab 1 Sejarah Perkembangan Antimikroba
- Bab 2 Permasalahan dan Kebutuhan Antimikroba
- Bab 3 Klasifikasi Senyawa Antimikroba
- Bab 4 Mekanisme Kerja Antimikroba
- Bab 5 Senyawa Antimikroba Antifungi
- Bab 6 Senyawa Antimikroba Antivirus
- Bab 7 Resistensi Mikroba Terhadap Antimikroba
- Bab 8 Organisme Penghasil Antimikroba dan Skrining Antimikroba
- Bab 9 Teknik Pengujian Senyawa Antimikroba
- Bab 10 Karakterisasi Antimikroba dan Faktor yang Memengaruhi Antimikroba
- Bab 11 Strategi Peningkatan Kemampuan Produksi Antimikroba
- Bab 12 Strategi Baru dalam Antimikroba:
Inhibisi Quorum Sensing



Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

0858 5343 1992
eurekamediaaksara@gmail.com
Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-634-246-320-6



9

786342

483206

BIOTEKNOLOGI ANTIMIKROBA

apt. Latifa Amalia, M.Pharm.Sci.
Bambang Suprpto, S.KM., M.Kes(Epid)., MPH.
Seftiwan Pratami Djasfar, M.Si.
Dr. Fendra Wician, Sp.PD.
Junie Suriawati, S.Si., M.Si.
apt. Hamdayani L.A, S.Si., M.Si.
apt. Habiburrahim Burhanuddin, S.Si., M.Si.
apt. Andi Dian Astriani, S.Farm., M.Si.
Putri Damayanti, S.Si., M.Biomed.
dr. Irma Nur Sukmawati, Sp.MK.
apt. Fhahri Mubarak, S.Farm., M.Si.
drg. Devy Ratriana Amiati, M.Kes.



eureka
media aksara

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

BIOTEKNOLOGI ANTIMIKROBA

Penulis : apt. Latifa Amalia, M.Pharm.Sci. | Bambang Suprptono, S.KM., M.Kes(Epid)., MPH. | Seftiwan Pratami Djasfar, M.Si. | Dr. Fendra Wician, Sp.PD. | Junie Suriawati, S.Si., M.Si. | apt. Hamdayani L.A, S.Si., M.Si. | apt. Habiburrahim Burhanuddin, S.Si., M.Si. | apt. Andi Dian Astriani, S.Farm., M.Si. | Putri Damayanti, S.Si., M.Biomed. | dr. Irma Nur Sukmawati, Sp.MK. | apt. Fhahri Mubarak, S.Farm., M.Si. | drg. Devy Ratriana Amiati, M.Kes.

Editor : Prof. Dr. Yusuf Sabilu, M.Si.
Jekmal Malau, S.Si., M.Si.

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Ika Rahayu

ISBN : 978-634-248-320-6

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, AGUSTUS 2025**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan buku ini. Penulisan buku merupakan buah karya dari pemikiran penulis yang diberi judul “Bioteknologi Antimikroba”. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan karya ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih pada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini. Sehingga buku ini bisa hadir di hadapan pembaca.

Buku yang berada ditangan pembaca ini terbagi menjadi 12 bab yang membahas:

- Bab 1 Sejarah Perkembangan Antimikroba
- Bab 2 Permasalahan dan Kebutuhan Antimikroba
- Bab 3 Klasifikasi Senyawa Antimikroba
- Bab 4 Mekanisme Kerja Antimikroba
- Bab 5 Senyawa Antimikroba Antifungi
- Bab 6 Senyawa Antimikroba Antivirus
- Bab 7 Resistensi Mikroba terhadap Antimikroba
- Bab 8 Organisme Penghasil Antimikroba dan Skrining Antimikroba
- Bab 9 Teknik Pengujian Senyawa Antimikroba
- Bab 10 Karakterisasi Antimikroba dan Faktor yang Memengaruhi Antimikroba
- Bab 11 Strategi Peningkatan Kemampuan Produksi Antimikroba
- Bab 12 Strategi Baru dalam Antimikroba: *Inhibisi Quorum Sensing*

Akhir kata saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini akan membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 SEJARAH PERKEMBANGAN ANTIMIKROBA	1
A. Pendahuluan	1
B. Masa Pra-Antibiotik: Pengobatan Empiris dan Tradisional	2
C. Masa Pra-Antibiotik: Kebangkitan Mikrobiologi dan Eksperimen Pengobatan	4
D. Awal Terapi Modern: Salvarsan dan Konsep Peluru Ajaib	5
E. Revolusi Antibiotik: Penemuan Penisilin dan Era Keemasan	7
F. Refleksi Sejarah Antimikroba: Dari Penemuan Menuju Tantangan	9
DAFTAR PUSTAKA.....	11
BAB 2 PERMASALAHAN DAN KEBUTUHAN ANTIMIKROBA	14
A. Pendahuluan	14
B. Anti Mikroba dan Pencemaran Lingkungan.....	16
C. Penggunaan Mikroba pada Manusia dan Hewan.....	18
D. Dilema Akses	20
E. Tantangan Resistensi Antibiotik pada Sistem Kesehatan yang Lemah	22
F. Strategi Alternatif Lain Pemakaian Antibiotik untuk Pencegahan dan Pengobatan	24
G. Kebutuhan Aksi atau Tindakan	25
DAFTAR PUSTAKA.....	30
BAB 3 KLASIFIKASI SENYAWA ANTIMIKROBA.....	32
A. Berdasarkan Sumber Asalnya	33
B. Berdasarkan Target Mikroorganismenya	37
C. Berdasarkan Mekanisme Kerja.....	39
D. Berdasarkan Spektrum Aktivitas	40
E. Berdasarkan Sifat Hidrofilisitas dan Lipofilisitas	42
F. Berdasarkan Sifat Antimikroba	42
DAFTAR PUSTAKA.....	44

BAB 4	MEKANISME KERJA ANTIMIKROBA	49
	A. Pendahuluan	49
	B. Pembahasan.....	49
	C. Inhibisi Sintesis Dinding Sel.....	52
	D. Perusak Membran Sel	53
	E. Inhibisi Sintesis Protein.....	54
	F. Inhibisi Sintesis Asam Nukleat.....	54
	G. Inhibisi Jalur Metabolik	55
	H. Penutup.....	55
	DAFTAR PUSTAKA	57
BAB 5	SENYAWA ANTIMIKROBA ANTIFUNGI	59
	A. Pendahuluan	59
	B. Infeksi Fungi.....	60
	C. Senyawa Antimikroba Antifungi	64
	D. Contoh Senyawa Antifungi dan Spektrum Aktivitasnya	69
	E. Resistensi Antifungi	71
	F. Penemuan Senyawa Baru dari Sumber Alam.....	72
	DAFTAR PUSTAKA	74
BAB 6	SENYAWA ANTIMIKROBA ANTIVIRUS.....	78
	A. Pendahuluan	78
	B. Definisi Antimikroba Antivirus.....	79
	C. Penggolongan Senyawa Antimikroba Antivirus	79
	D. Senyawa Antimikroba Antivirus.....	84
	E. Mekanisme Kerja	85
	DAFTAR PUSTAKA.....	88
BAB 7	RESISTENSI MIKROBA TERHADAP ANTIMIKROBA	91
	A. Pendahuluan	91
	B. Mekanisme Resistensi Mikroba	92
	C. Genetika Resistensi.....	97
	D. Transfer Gen Horizontal.....	97
	E. Mekanisme Transfer Genetik	98
	F. Kesimpulan dan Arah Penelitian Masa Depan	99
	DAFTAR PUSTAKA	101

BAB 8	ORGANISME PENGHASIL ANTIMIKROBA DAN SKRINING ANTIMIKROBA	106
	A. Organisme Penghasil Antimikroba	106
	B. Skrining Antimikroba	111
	C. Soal	119
	DAFTAR PUSTAKA.....	121
BAB 9	TEKNIK PENGUJIAN SENYAWA ANTIMIKROBA	124
	A. Pendahuluan	124
	B. Teknik Pengujian Senyawa Antimikroba	125
	C. Zona Hambat Pertumbuhan Mikroba	132
	DAFTAR PUSTAKA.....	134
BAB 10	KARAKTERISASI ANTIMIKROBA DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI ANTIMIKROBA	137
	A. Pendahuluan	137
	B. Pentingnya Karakterisasi Antimikroba	138
	C. Karakteristik Antimikroba	139
	D. Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Antimikroba..	143
	E. Aplikasi dan Implikasi	150
	F. Kesimpulan	152
	DAFTAR PUSTAKA.....	154
BAB 11	STRATEGI PENINGKATAN KEMAMPUAN PRODUKSI ANTIMIKROBA	157
	A. Pendahuluan	157
	B. Modifikasi Genetik Mikroorganisme	158
	C. Optimasi Kondisi Fermentasi	159
	D. Pemanfaatan Biosintesis yang Diinduksi.....	161
	E. Pendekatan Berbasis Omik	163
	F. Pemanfaatan Teknologi Nano & Bioteknologi Sintetik	165
	G. Skalabilitas Produksi dan Proses Hilir	167
	H. Studi Kasus dan Arah Masa Depan.....	168
	DAFTAR PUSTAKA.....	171

BAB 12	STRATEGI BARU DALAM ANTIMIKROBA:	
	<i>INHIBISI QUORUM SENSING</i>	175
	A. <i>Quorum Sensing</i>	176
	B. <i>Inhibisi Quorum Sensing</i>	179
	DAFTAR PUSTAKA	183
	TENTANG PENULIS	186



BIOTEKNOLOGI ANTIMIKROBA

apt. Latifa Amalia, M.Pharm.Sci.
Bambang Suprpto, S.KM., M.Kes(Epid)., MPH.
Seftiwan Pratami Djasfar, M.Si.
Dr. Fendra Wician, Sp.PD.
Junie Suriawati, S.Si., M.Si.
apt. Hamdayani L.A, S.Si., M.Si.
apt. Habiburrahim Burhanuddin, S.Si., M.Si.
apt. Andi Dian Astriani, S.Farm., M.Si.
Putri Damayanti, S.Si., M.Biomed.
dr. Irma Nur Sukmawati, Sp.MK.
apt. Fhahri Mubarak, S.Farm., M.Si.
drg. Devy Ratriana Amiati, M.Kes.



BAB 1 | SEJARAH PERKEMBANGAN ANTIMIKROBA

apt. Latifa Amalia, M.Pharm.Sci.

A. Pendahuluan

Sejak awal peradaban, manusia telah berusaha mengatasi penyakit infeksi dengan berbagai cara, meskipun belum memahami penyebab utamanya. Pemahaman terkait mikroorganisme sebagai penyebab penyakit terus berkembang seiring berjalannya waktu dan kemajuan ilmu pengetahuan. Bersamaan dengan itu, upaya manusia dalam menemukan dan mengembangkan senyawa antimikroba terus berlanjut hingga melahirkan bidang baru dalam bioteknologi.

Hingga awal abad ke-20, penyakit infeksi seperti influenza, pneumonia, tuberculosis, dan infeksi enterik masih menjadi penyebab kematian utama di seluruh dunia. Di Eropa Barat, angka harapan hidup rata-rata hanya sekitar 50 tahun, dengan tingkat kematian anak di bawah usia lima tahun mencapai 2%, sebagian besar akibat penyakit infeksi (Armstrong et al., 1999; Cutler and Miller, 2005). Industrialisasi dan meningkatnya kesejahteraan pada abad ke-19 membawa perbaikan dalam sanitasi dan kualitas air minum di banyak negara, yang berdampak pada penurunan infeksi enterik dan peningkatan angka harapan hidup (Lewis, 2023).

Menjelang awal abad ke-20, vaksin untuk penyakit seperti pertusis, difteri, demam kuning, dan tuberculosis mulai diperkenalkan. Namun, infeksi bakteri umum tetap menjadi ancaman serius. Infeksi tenggorokan akibat *Streptococcus* bisa

berakibat fatal, infeksi telinga dapat berkembang menjadi tuli, mastoiditis, atau meningitis, dan prosedur bedah ringan pun masih disertai risiko infeksi mematikan. Angka kematian ibu saat melahirkan mendekati 2%. Dalam konteks inilah, penemuan antibiotik menjadi tonggak penting yang merevolusi dunia medis (Davies and Davies, 2010).

Terobosan terapi antibiotik tidak hanya secara signifikan menurunkan angka kematian akibat penyakit infeksi umum, tetapi juga meningkatkan keamanan prosedur bedah, persalinan, dan perawatan pendukung selama kemoterapi kanker dan transplantasi organ. Oleh karena itu, penemuan antibiotik dapat dianggap sebagai salah satu peristiwa paling monumental dalam sejarah kesehatan modern.

Bab ini mengulas secara kronologis tonggak-tonggak sejarah penting dalam perkembangan antimikroba, dari penggunaan empiris dalam pengobatan tradisional hingga pendekatan mutakhir berbasis bioteknologi.

B. Masa Pra-Antibiotik: Pengobatan Empiris dan Tradisional

Selama ini, ada anggapan bahwa sebelum ditemukannya antibiotik modern, manusia tidak memiliki perlindungan terhadap penyakit infeksi. Namun, bukti sejarah dan arkeologi menunjukkan bahwa masyarakat pada masa lampau telah memanfaatkan berbagai bahan alami yang memiliki sifat antimikroba, meskipun mereka belum memahami mikroorganisme sebagai penyebab penyakit. Pemanfaatan zat antimikroba alami tercatat telah dilakukan oleh berbagai peradaban selama lebih dari dua milenium (Davey, 2020).

Beberapa mikroorganisme, tanaman, dan hewan di alam diketahui secara alami menghasilkan senyawa yang dapat menghambat atau membunuh mikroba lain sebagai bentuk kompetisi ekologis. Senyawa alami inilah yang kemudian menjadi inspirasi banyak antibiotik dan pengobatan modern. Di masa lalu, masyarakat Mesir, Yunani, Tiongkok, dan Romawi telah memanfaatkan bahan-bahan tersebut secara empiris dalam pengobatan luka dan infeksi. Salah satu praktik yang paling

terkenal adalah penggunaan roti berjamur secara topikal, yang tercatat digunakan di Mesir Kuno, Tiongkok, Yunani, Serbia, dan Kekaisaran Romawi sebagai pengobatan luka yang terinfeksi (Wainwright, 1989). Catatan penggunaan roti berjamur juga ditemukan dalam buku *Theatrum Botanicum* karya John Parkinson yang diterbitkan pada tahun 1640 (Davey, 2020).

Selain itu, pengobatan herbal dan penggunaan bahan seperti madu serta tinja hewan juga telah didokumentasikan dalam berbagai budaya, meskipun mekanismenya belum dipahami secara ilmiah pada masa itu. Misalnya, madu secara empiris digunakan karena kemampuannya untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme, yang kini diketahui terkait dengan sifat osmotik dan kandungan enzimatisnya (Samarghandian et al., 2017).

Menariknya, bukti arkeologi menunjukkan bahwa antibiotik yang saat ini dikenal seperti tetrasiklin telah ditemukan dalam sisa tulang manusia dari wilayah Nubia dan Mesir yang pernah dikuasai Romawi (Bassett et al., 1980; Nelson et al., 2010). Meskipun asal pasti senyawa ini masih menjadi misteri, keberadaannya menunjukkan bahwa masyarakat kuno mungkin secara tidak sengaja telah mengonsumsi zat-zat yang memiliki efek antimikroba.

Hingga kini, sekitar 80% populasi dunia masih bergantung pada obat-obatan yang berasal dari tumbuhan. Dalam beberapa dekade terakhir, ilmuwan mulai mengidentifikasi senyawa aktif yang bertanggung jawab atas khasiat dari tanaman yang digunakan secara tradisional tersebut. Salah satu contohnya adalah artemisinin, senyawa anti-malaria yang berasal dari tanaman *Artemisia annua* atau qinghao, yang telah digunakan dalam pengobatan tradisional Tiongkok selama ribuan tahun sebelum akhirnya “ditemukan kembali” dan dikembangkan sebagai terapi utama malaria berat (Cui and Su, 2014).

C. Masa Pra-Antibiotik: Kebangkitan Mikrobiologi dan Eksperimen Pengobatan

Kemajuan nyata dalam pemahaman tentang penyakit infeksi mulai terjadi pada masa *Renaissance* dan Era Pencerahan, khususnya pada abad ke-17, ketika ilmu pengetahuan mulai berkembang pesat di Eropa. Salah satu tonggak penting dalam sejarah mikrobiologi adalah penemuan mikroorganisme oleh Antonie Philips van Leeuwenhoek, seorang ilmuwan Belanda yang merancang mikroskop sederhana dengan kemampuan pembesaran yang belum pernah ada sebelumnya. Dengan alat tersebut, ia menjadi orang pertama yang mengamati dan menggambarkan bakteri, yang ia sebut sebagai *animalcules*, dari air rendaman merica dan plak gigi (Gest, 2004).

Penemuan ini ia laporkan kepada Robert Hooke, salah satu anggota pendiri *Royal Society of London*, yang kemudian membantu mempublikasikan hasil temuan tersebut. Inilah yang menandai lahirnya studi bakteriologi, meskipun pemahaman mengenai hubungan antara mikroorganisme dan penyakit belum berkembang pada saat itu.

Perkembangan signifikan berikutnya terjadi pada akhir abad ke-19, ketika dua tokoh besar dunia medis, Louis Pasteur dan Robert Koch, secara sistematis membuktikan keterkaitan antara mikroorganisme dan penyakit. Pasteur menunjukkan bahwa mikroba dapat menyebabkan fermentasi dan pembusukan, sementara Koch mengembangkan metode isolasi bakteri pada media padat dan berhasil menunjukkan bahwa bakteri *Bacillus anthracis* menyebabkan antraks. Melalui eksperimen terkontrol pada hewan, Koch mengembangkan serangkaian kriteria ilmiah yang dikenal sebagai Postulat Koch, yang menjadi dasar modern dalam menentukan agen penyebab penyakit infeksi (Brock, 1998; Gradmann and Forster, 2009).

Penemuan-penemuan ini secara fundamental mengubah pendekatan dunia medis terhadap penyakit, dan menjadi landasan bagi perkembangan antiseptik, sterilisasi, dan nantinya antibiotik. Meski begitu, hingga awal abad ke-20, dunia masih berada dalam era pra-antibiotik, di mana pengobatan infeksi

lebih sering bersifat eksperimental dan kadang justru membahayakan.

Dalam upaya mengobati penyakit infeksi, terutama yang menyebar luas seperti sifilis dan gonore, digunakan berbagai zat logam berat yang kini diketahui sangat toksik. Senyawa seperti merkuri, arsenik, dan bismut diberikan secara sistemik atau disuntikkan langsung ke daerah yang terinfeksi melalui alat suntik khusus. Sayangnya, efek samping dari pengobatan ini sering kali lebih buruk daripada penyakit itu sendiri. Banyak pasien mengalami keracunan logam berat, kerusakan organ, atau efek neurotoksik, namun karena terbatasnya pilihan terapi saat itu, pengobatan tersebut tetap digunakan secara luas (Ekselius et al., 2024; Frith, 2012).

Meskipun terapi yang tersedia pada masa itu masih jauh dari aman atau efektif, era ini menandai babak penting dalam perjalanan ilmiah umat manusia menuju pengembangan antimikroba yang rasional dan berbasis bukti. Penemuan mikroorganisme dan bukti hubungan antara kuman dan penyakit menjadi fondasi penting yang memungkinkan lahirnya penemuan antibiotik beberapa dekade kemudian.

D. Awal Terapi Modern: Salvarsan dan Konsep Peluru Ajaib

Memasuki awal abad ke-20, dunia kedokteran mulai beralih dari pendekatan empiris menuju pencarian senyawa yang dapat secara selektif menargetkan mikroorganisme penyebab penyakit. Perubahan ini dipelopori oleh ilmuwan Jerman, Paul Ehrlich, yang memperkenalkan konsep revolusioner "*magic bullet*" atau peluru ajaib, yakni obat yang mampu membunuh patogen tanpa merusak sel tubuh inang. Gagasan ini muncul dari pengamatan Ehrlich terhadap pewarna yang dapat menempel secara selektif pada jaringan tubuh tertentu, yang kemudian ia adaptasi ke dalam ide kemoterapi selektif.

Upaya ini membuahkan hasil melalui kolaborasi dengan seorang ilmuwan Jepang, yaitu Professor Sahachiro Hata, yang bekerja bersama Ehrlich di Frankfurt. Mereka menguji lebih dari

600 senyawa berbasis arsenik, dan pada senyawa ke-606, yang kemudian dikenal sebagai Salvarsan atau arsphenamin, mereka menemukan aktivitas antimikroba yang efektif terhadap *Treponema pallidum*, bakteri penyebab sifilis (Vernon, 2019). Salvarsan menjadi pengobatan ilmiah pertama yang terbukti efektif melawan sifilis, sekaligus menandai lahirnya era kemoterapi modern.

Namun, perjalanan penemuan ini juga mencerminkan kenyataan yang lebih kompleks, yaitu kemajuan ilmu kedokteran bukan semata-mata hasil dari dominasi ilmuwan Barat, tetapi juga merupakan hasil dari pertukaran lintas budaya dan ilmu. Peran Jepang dalam pengobatan sifilis, baik secara historis maupun ilmiah, memberikan kontribusi yang signifikan meskipun sering kali terlupakan.

Penyakit sifilis sendiri muncul di Eropa dan Jepang hampir bersamaan, masing-masing tercatat pada tahun 1495 dan 1512. Pada abad ke-18, ketika Jepang masih tertutup bagi dunia luar selama masa Tokugawa (1603–1868), hanya segelintir ilmuwan Eropa yang diizinkan mengakses wilayah tersebut, salah satunya adalah Carl Thunberg, murid Carl Linnaeus. Ia mengklaim sebagai orang pertama yang memperkenalkan pengobatan sifilis berbasis merkuri ke Jepang, melalui ajaran yang ia berikan kepada para penerjemah dan tabib *Rangaku*, sebuah kelompok medis yang mengadopsi ilmu Barat (Trambaiolo, 2015; Vernon, 2019).

Namun, klaim tersebut kemudian terbukti keliru. Penggunaan merkuri untuk sifilis telah dikenal luas di Jepang jauh sebelum kedatangan Thunberg, bahkan tercatat dalam teks pengobatan tradisional Jepang sejak 1725. Artinya, alih-alih mentransfer pengetahuan baru, Thunberg sebenarnya terlibat dalam pertukaran pengetahuan dua arah, di mana Jepang juga sudah memiliki pendekatan medis tersendiri, baik dari pengaruh Cina maupun pengembangan lokal (Vernon, 2019).

Kembali ke penemuan Salvarsan, keberhasilan Hata dalam mengembangkan model hewan sifilis (*rabbit model*) menjadi kunci utama keberhasilan pengujian *in vivo*. Setelah

hasilnya menjanjikan, Ehrlich mengirimkan sampel Salvarsan ke rekannya, Albert Neisser, di Breslau. Laporan Neisser yang sangat positif dipublikasikan di jurnal medis terkemuka saat itu, dan penggunaan Salvarsan pun segera meluas (Vernon, 2019). Walau tetap toksik dan sulit digunakan (dikenal menyebabkan kerusakan vena), Salvarsan jauh lebih efektif dan cepat menggantikan pengobatan merkuri yang sebelumnya dominan.

Salvarsan dan derivatnya tetap menjadi terapi utama sifilis hingga penemuan penisilin setelah Perang Dunia II, yang menawarkan efektivitas tinggi dengan toksisitas yang jauh lebih rendah.

Dengan demikian, kisah Salvarsan bukan hanya tonggak ilmiah dalam pengembangan antimikroba, tetapi juga cerminan dari kolaborasi ilmiah lintas budaya yang membuka jalan bagi pendekatan medis modern yang lebih rasional dan berbasis bukti.

E. Revolusi Antibiotik: Penemuan Penisilin dan Era Keemasan

Penemuan penisilin merupakan salah satu tonggak paling monumental dalam sejarah pengobatan modern. Ia menandai dimulainya revolusi antibiotik, mengubah wajah dunia kedokteran dan secara dramatis menurunkan angka kematian akibat infeksi bakteri yang sebelumnya mematikan.

Pada tahun 1928, seorang ahli bakteriologi asal Skotlandia yang bernama Alexander Fleming, kembali dari liburan musim panas dan menemukan bahwa salah satu cawan petri berisi koloni *Staphylococcus aureus* miliknya telah terkontaminasi oleh jamur yang kemudian diidentifikasi sebagai *Penicillium notatum* (kini dikenal sebagai *P. chrysogenum*). Ia mengamati bahwa di sekitar pertumbuhan jamur, koloni stafilokokus mengalami lisis, sementara koloni yang jauh dari jamur tetap tumbuh normal. Fleming menyimpulkan bahwa jamur tersebut mengeluarkan zat yang mampu membunuh bakteri, dan pada Maret 1929 ia menamai zat tersebut penisilin (Fleming, 1929).

Meskipun Fleming berhasil mengamati dan melaporkan aktivitas antibakteri penisilin terhadap berbagai bakteri patogen Gram-positif, termasuk streptokokus dan *Corynebacterium diphtheriae*, ia tidak berhasil mengisolasi atau menstabilkan senyawa aktif tersebut dalam bentuk yang dapat digunakan secara terapeutik (Nicolaou and Rigol, 2018). Upaya untuk memurnikan penisilin baru membuahkan hasil satu dekade kemudian ketika tim peneliti di Universitas Oxford yang dipimpin oleh Howard Florey, Ernst Boris Chain, dan Norman Heatley mulai mengembangkan metode isolasi dan uji in vivo (Chain et al., 2005). Dalam waktu singkat, mereka membuktikan efektivitas penisilin dalam menyembuhkan infeksi streptokokus pada tikus, dan kemudian pada manusia.

Kasus klinis pertama yang terdokumentasi adalah pasien bernama Albert Alexander, seorang polisi Inggris yang menderita sepsis berat akibat infeksi wajah. Setelah lima hari pengobatan dengan penisilin, kondisinya membaik secara dramatis, tetapi ia meninggal setelah persediaan penisilin habis. Meski tragis, kasus ini memperlihatkan potensi luar biasa penisilin. Mendorong kebutuhan akan produksi massal, sebuah proyek kolaboratif besar-besaran antara Inggris dan Amerika Serikat diluncurkan pada masa Perang Dunia II, dengan tujuan menyediakan penisilin bagi pasukan Sekutu yang menghadapi infeksi di medan perang (Nicolaou and Rigol, 2018).

Terobosan penting terjadi pada tahun 1943, ketika Mary Hunt, seorang asisten laboratorium di Peoria, Illinois, menemukan buah melon berjamur dengan tampilan keemasan. Jamur tersebut ternyata adalah strain *Penicillium chrysogenum* dengan kapasitas produksi penisilin yang sangat tinggi, dan penemuan ini menjadi titik balik dalam pengembangan produksi industri antibiotik (Lewis, 2023).

Pada tahun 1945, penisilin tersedia untuk masyarakat umum dan tidak lagi terbatas pada kebutuhan militer. Pada tahun yang sama, Fleming, Florey, dan Chain dianugerahi Hadiah Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran atas penemuan penisilin dan dampaknya dalam menyembuhkan berbagai

penyakit infeksi (Nicolaou and Rigol, 2018). Penemuan struktur kimia penisilin oleh Dorothy Crowfoot Hodgkin melalui kristalografi sinar-X, serta sintesis total penisilin V oleh John Sheehan pada 1957, membuka peluang baru untuk modifikasi kimia dan pengembangan antibiotik turunan, termasuk ampicilin dan amoksisilin (Hodgkin, 1949; Sheehan and Henery-Logan, 1957).

Penisilin merupakan anggota pertama dari keluarga β -laktam, yang bekerja dengan cara menghambat enzim transpeptidase yang penting dalam pembentukan dinding sel bakteri. Mekanisme ini bersifat bakterisidal, membedakannya dari obat-obat sebelumnya seperti sulfonamid yang bersifat bakteriostatik.

Keberhasilan penisilin memicu “Era Keemasan Antibiotik” pada tahun 1940–1970, periode ketika berbagai antibiotik alami ditemukan dari mikroorganisme tanah dan laut. Antibiotik seperti streptomisin (1944), kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin, hingga vancomycin (ditemukan dari sampel tanah di Borneo yang dikirim oleh misionaris Kristen) menjadi tonggak-tonggak baru dalam penanggulangan penyakit infeksi (Ehrlich et al., 1947; Griffith, 1981; McGuire et al., 1952; Schatz et al., 1944). Penemuan ini mendorong eksplorasi global terhadap sumber antibiotik alami.

Pada akhir 1950-an dan awal 1960-an, mulai bermunculan antibiotik sintetis dan semisintetis sebagai respon terhadap resistensi yang mulai terdeteksi. Methicillin dikembangkan pada 1959, diikuti oleh ampicilin pada 1961 dan cephalosporin pada awal 1960-an. Inovasi ini memperluas spektrum terapi dan membantu menangani infeksi oleh bakteri Gram-negatif yang lebih resisten (Davey, 2020).

F. Refleksi Sejarah Antimikroba: Dari Penemuan Menuju Tantangan

Lebih dari satu abad perjalanan antimikroba telah mencerminkan interaksi dinamis antara kebutuhan manusia, kemajuan ilmu pengetahuan, dan keberuntungan ilmiah. Dari

penggunaan bahan alami dalam pengobatan tradisional, kebangkitan mikrobiologi di era Renaissance, hingga munculnya terapi modern seperti Salvarsan dan penemuan penisilin, perkembangan ini telah membawa perubahan mendasar dalam cara manusia memandang dan menangani penyakit infeksi.

Penemuan antibiotik tidak hanya menyelamatkan jutaan nyawa, tetapi juga membuka jalan bagi kemajuan medis lainnya—seperti pembedahan kompleks, terapi kanker, transplantasi organ, dan perawatan neonatal. Era keemasan antibiotik (1940–1970) merupakan puncak optimisme medis modern, ditandai oleh eksplorasi global terhadap mikroorganisme penghasil antibiotik, serta maraknya pengembangan obat-obatan semisintetik dan sintetik.

Namun demikian, sejarah juga mengingatkan bahwa keberhasilan medis sering kali diikuti oleh tantangan baru. Penggunaan antibiotik secara meluas dan tidak rasional telah menyebabkan munculnya resistensi antimikroba yang kini menjadi ancaman kesehatan global. Fenomena ini mengisyaratkan bahwa musuh lama—infeksi bakteri—belum benar-benar dikalahkan, melainkan bertransformasi menjadi lawan yang lebih kompleks.

Oleh karena itu, memahami sejarah perkembangan antimikroba tidak hanya penting dari sisi akademik, tetapi juga krusial sebagai fondasi untuk menyusun langkah ke depan. Refleksi atas pencapaian masa lalu memberi pelajaran berharga bahwa inovasi dalam ilmu hayati, khususnya bioteknologi, harus terus digalakkan guna menjawab kebutuhan yang terus berkembang.

Bab selanjutnya akan membahas lebih jauh mengenai berbagai permasalahan dan kebutuhan antimikroba di era modern, serta mendalami bagaimana resistensi, keterbatasan terapi saat ini, dan krisis penelitian antibiotik baru menuntut perhatian serius dari komunitas ilmiah dan masyarakat global.

DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, G.L., Conn, L.A., Pinner, R.W., 1999. Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century. *JAMA* 281, 61-66.
<https://doi.org/10.1001/jama.281.1.61>
- Bassett, E.J., Keith, M.S., Armelagos, G.J., Martin, D.L., Villanueva, A.R., 1980. Tetracycline-Labeled Human Bone from Ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science* 209, 1532-1534.
<https://doi.org/10.1126/science.7001623>
- Brock, T.D., 1998. Robert Koch: A Life in Medicine and Bacteriology, in: Robert Koch. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 195-213.
<https://doi.org/10.1128/9781555818272.ch18>
- Chain, E., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Orr-Ewing, J., Sanders, A.G., 2005. THE CLASSIC: penicillin as a chemotherapeutic agent. 1940. *Clin. Orthop.* 439, 23-26.
<https://doi.org/10.1097/01.blo.0000183429.83168.07>
- Cui, L., Su, X., 2014. Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin: Expert Review of Anti-infective Therapy: Vol 7, No 8. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 7, 999-1013.
- Cutler, D., Miller, G., 2005. The role of public health improvements in health advances: The twentieth-century United States. *Demography* 42, 1-22.
<https://doi.org/10.1353/dem.2005.0002>
- Davey, R., 2020. History of Antimicrobial Discovery [WWW Document]. News-Med. URL <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Antimicrobial-Discovery.aspx> (accessed 7.7.25).
- Davies, J., Davies, D., 2010. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74, 417-433.
<https://doi.org/10.1128/mnbr.00016-10>

- Ehrlich, J., Bartz, Q.R., Smith, R.M., Joslyn, D.A., Burkholder, P.R., 1947. Chloromycetin, a New Antibiotic From a Soil Actinomycete. *Science* 106, 417. <https://doi.org/10.1126/science.106.2757.417>
- Ekselius, L., Gerdin, B., Vahlquist, A., 2024. The Syphilis Pandemic Prior to Penicillin: Origin, Health Issues, Cultural Representation and Ethical Challenges. *Acta Derm. Venereol.* 104, 34879. <https://doi.org/10.2340/actadv.v104.34879>
- Fleming, A., 1929. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226–236.
- Frith, J., 2012. Syphilis - Its early history and Treatment until Penicillin and the Debate on its Origins. *JMVH* 20, 49–58.
- Gest, H., 2004. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni Van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. *Notes Rec. R. Soc. Lond.* 58, 187–201. <https://doi.org/10.1098/rsnr.2004.0055>
- Gradmann, C., Forster, E., 2009. *Laboratory Disease*. Johns Hopkins University Press. <https://doi.org/10.56021/9780801893131>
- Griffith, R.S., 1981. Introduction to vancomycin. *Rev. Infect. Dis.* 3 suppl, S200-204.
- Hodgkin, D.C., 1949. The X-ray analysis of the structure of penicillin. *Adv. Sci.* 6, 85–89.
- Lewis, R.E., 2023. History of antibiotic development [WWW Document]. *Hist. Antibiot. Dev.* URL <https://studyantibiotics.com/history> (accessed 7.7.25).
- McGuire, J.M., Bunch, R.L., Anderson, R.C., Boaz, H.E., Flynn, E.H., Powell, H.M., Smith, J.W., 1952. "Ilotycin," a New Antibiotic.
- Nelson, M.L., Dinardo, A., Hochberg, J., Armelagos, G.J., 2010. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE - Nelson - 2010 - *American*

- Journal of Physical Anthropology - Wiley Online Library.
Am. J. Phys. Anthropol. 143, 151–154.
- Nicolaou, K.C., Rigol, S., 2018. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J. Antibiot. (Tokyo)* 71, 153–184. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.62>
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F., 2017. Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research. *Pharmacogn. Res.* 9, 121–127. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.204647>
- Schatz, A., Bugle, E., Waksman, S.A., 1944. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria.*†. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 55, 66–69. <https://doi.org/10.3181/00379727-55-14461>
- Sheehan, J.C., Henery-Logan, K.R., 1957. THE TOTAL SYNTHESIS OF PENICILLIN V. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1262–1263. <https://doi.org/10.1021/ja01562a063>
- Trambaiolo, D., 2015. Antisyphilitic Mercury Drugs in Early Modern China and Japan. *Asiat. Stud. - Études Asiat.* 69, 997–1016. <https://doi.org/10.1515/asia-2015-1044>
- Vernon, G., 2019. Syphilis and Salvarsan. *Br. J. Gen. Pract.* 69, 246. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X702533>
- Wainwright, M., 1989. Moulds in ancient and more recent medicine. *Mycologist* 3, 21–23. [https://doi.org/10.1016/S0269-915X\(89\)80010-2](https://doi.org/10.1016/S0269-915X(89)80010-2)

BAB 2

PERMASALAHAN DAN KEBUTUHAN ANTIMIKROBA

Bambang Suprpto, S.KM., M.Kes(Epid), MPH.

A. Pendahuluan

Antimikroba hanya boleh tersedia untuk pengobatan manusia dan hewan dengan resep dokter untuk mencegah penyalahgunaannya untuk tujuan non-terapeutik. Akses "bebas resep" terhadap antimikroba, yaitu penjualannya tanpa resep dokter, dalam pengobatan manusia dan hewan, serta dalam pertanian tanaman/hewan, harus diatur dan ditegakkan. Namun, pasien dan petani, terutama di daerah terpencil atau di lingkungan miskin sumber daya, seringkali tidak memiliki akses yang mudah kepada individu yang memiliki keahlian dalam penggunaan antimikroba yang tepat. Solusi inovatif untuk memperluas akses terhadap saran ahli dalam situasi tersebut diperlukan (Petersen *et al.*, 2023).

Hampir tidak ada agen antimikroba yang tersedia untuk pengobatan penyakit moluska atau krustasea, sehingga diperlukan langkah-langkah pengendalian alternatif. Alternatif penggunaan agen antimikroba meliputi pemeliharaan yang baik, komposisi pakan yang memadai, vaksin, pengendalian hayati, dan pembatasan pergerakan melalui peraturan perundang-undangan. Penelitian lebih lanjut diperlukan di bidang-bidang seperti pengembangan vaksin, imunostimulan, dan penggunaan probiotik (Rodgers and Furones, 2009).

Terdapat kesenjangan pengetahuan yang besar mengenai besarnya masalah ini, dan informasi tersebut diperlukan untuk memandu tindakan kesehatan masyarakat yang mendesak. ABR bersifat kompleks dan multidimensi. ABR melibatkan berbagai mekanisme resistensi yang memengaruhi beragam bakteri, yang sebagian besar dapat menyebabkan spektrum penyakit yang luas pada manusia dan hewan (WHO, 2014).

Banyak upaya telah dilakukan untuk menggambarkan berbagai aspek resistensi antibiotik dan intervensi yang diperlukan untuk mengatasi tantangan tersebut. Namun, tindakan terkoordinasi sebagian besar belum ada, terutama di tingkat politik, baik nasional maupun internasional. Antibiotik membuka jalan bagi perkembangan medis dan sosial yang belum pernah terjadi sebelumnya, dan saat ini sangat diperlukan di semua sistem kesehatan. Pencapaian dalam pengobatan modern, seperti operasi besar, transplantasi organ, perawatan bayi prematur, dan kemoterapi kanker, yang saat ini kita anggap remeh, tidak akan mungkin terjadi tanpa akses ke pengobatan yang efektif untuk infeksi bakteri. Hanya dalam beberapa tahun, kita mungkin menghadapi kemunduran yang mengerikan, secara medis, sosial, dan ekonomi, kecuali tindakan terkoordinasi global yang nyata dan belum pernah terjadi sebelumnya segera diambil. Di sini, kami menjelaskan situasi global resistensi antibiotik, penyebab dan konsekuensi utamanya, dan mengidentifikasi area utama yang tindakannya sangat dibutuhkan (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Resistensi antimikroba merupakan krisis kesehatan dan sosial ekonomi global yang mendesak. Diperkirakan 1,27 juta kematian global disebabkan oleh infeksi bakteri yang resisten terhadap obat pada tahun 2019. Resistensi antimikroba mengancam semua kelompok umur di semua wilayah, dengan negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah paling terdampak. Resistensi ini berdampak signifikan terhadap kesehatan manusia dan hewan, produksi pangan, dan lingkungan, serta mengancam pencapaian berbagai Tujuan Pembangunan Berkelanjutan. Bank Dunia memperkirakan

bahwa, jika tidak dikendalikan, resistensi antimikroba akan mengakibatkan kerugian tahunan sebesar US\$ 1 triliun hingga US\$ 3,4 triliun terhadap produk domestik bruto (PDB) pada tahun 2030 dan tambahan biaya perawatan kesehatan sebesar US\$ 1 triliun pada tahun 2050 (WHO, 2024).

Resistensi antimikroba (AMR) telah muncul sebagai salah satu ancaman kesehatan masyarakat global yang paling mendesak di abad ke-21. AMR bermanifestasi ketika mikroorganisme, meliputi bakteri, jamur, parasit, dan virus, mengalami proses evolusi yang menyebabkan resistensi terhadap obat antimikroba, seperti antibiotik, yang umum digunakan untuk mengobati infeksi tersebut. Masalah yang lazim ini sebagian besar disebabkan oleh dampak penggunaan antibiotik yang berlebihan atau penggunaan yang tidak bertanggung jawab di berbagai konteks, terutama dalam perawatan klinis, praktik pertanian, perawatan kesehatan hewan, krisis perang, dan sistem pangan. Sering dijuluki "Pandemi Senyap", AMR memerlukan intervensi yang segera dan efektif daripada diturunkan ke skenario masa depan. Dengan tidak adanya langkah-langkah pencegahan, proyeksi menunjukkan bahwa pada tahun 2050, AMR berpotensi menggantikan semua penyebab kematian lainnya di seluruh dunia. Secara global, estimasi menunjukkan bahwa jumlah kematian langsung akibat AMR telah melampaui 1,2 juta pada tahun 2019, dan diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 10 juta kematian setiap tahunnya pada tahun 2050 jika langkah-langkah yang diambil untuk mengendalikan AMR tidak memadai (K. S. Ahmed *et al.*, 2024).

B. Anti Mikroba dan Pencemaran Lingkungan

Pengelolaan limbah farmasi yang tidak memadai di lokasi produksi telah diidentifikasi sebagai sumber penting pencemaran lingkungan baik di negara berpenghasilan rendah/menengah (LMIC) maupun negara berpenghasilan tinggi Selain itu, air limbah dari fasilitas pelayanan kesehatan mengandung campuran kontaminan yang kompleks, termasuk

senyawa aktif farmasi, mikroorganisme termasuk bakteri yang resisten terhadap antimikroba, dan gen yang resisten terhadap antimikroba, yang dapat bertahan hidup setelah pengolahan air limbah. Kontaminasi saluran air telah terdokumentasi di seluruh dunia. Pelepasan kontaminan ini ke dalam ekosistem akuatik dari rumah sakit, fasilitas farmasi, dan peternakan ke dalam tanah dan saluran air menimbulkan ancaman yang signifikan terhadap lingkungan, yang perlu dipantau dari semua sumber ini untuk menilai efektivitas tindakan korektif. Karena resistensi antimikroba membahayakan kesehatan manusia, hewan, dan tanaman di seluruh dunia, banyak pihak berkepentingan untuk mengurangi hilangnya efikasi obat antimikroba. Para pemangku kepentingan ini meliputi dokter, perawat, dan dokter hewan yang meresepkan obat antimikroba untuk pasien mereka, apoteker, perusahaan farmasi, distributor farmasi, petani tanaman/hewan, dan pihak lain di industri pertanian, pembuat kebijakan, dan regulator obat. Semua kelompok ini berkontribusi dalam berbagai cara terhadap penggunaan obat antimikroba yang berlebihan dan disalahgunakan, dan semuanya perlu menjadi pengelola antimikroba (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Mirip dengan kontaminasi lingkungan sebagai akibat limpasan dari peternakan hewan ternak, unggas dan hewan akuatik, pengelolaan limbah farmasi yang tidak memadai di lokasi produksi telah diidentifikasi sebagai sumber penting kontaminasi lingkungan baik di negara berpenghasilan rendah/menengah (LMIC) maupun negara berpenghasilan tinggi. Selain itu, air limbah dari fasilitas pelayanan kesehatan mengandung campuran kontaminan yang kompleks, termasuk senyawa yang aktif secara farmasi, mikroorganisme termasuk bakteri yang resisten terhadap antimikroba, dan gen yang resisten terhadap antimikroba, yang dapat bertahan dari pengolahan air limbah. Kontaminasi saluran air telah didokumentasikan di seluruh dunia. Pelepasan kontaminan ini ke dalam ekosistem akuatik dari rumah sakit, fasilitas farmasi dan peternakan ke dalam tanah dan saluran air menimbulkan

ancaman yang signifikan terhadap lingkungan, yang perlu dipantau dari semua sumber ini untuk menilai efektivitas tindakan perbaikan (Petersen *et al.*, 2023).

Dari yang sebelumnya dianggap sebagai industri "hijau" dengan potensi besar untuk meringankan sebagian tekanan pada perikanan tangkap sekaligus menyediakan sumber protein yang relatif murah, akuakultur dalam beberapa tahun terakhir harus menghadapi semakin banyak kritik. Sebagian besar kritik ini datang dari kelompok lobi lingkungan dan menyangkut potensi peningkatan polusi yang terkait dengan beberapa jenis fasilitas produksi skala besar. Namun, kritik juga ditujukan pada penggunaan agen antimikroba dan kemungkinan munculnya resistensi antibiotik serta residu dalam produk ikan. Akibatnya, potensi bahaya dan risiko yang dapat memengaruhi keamanan pangan merupakan isu penting bagi akuakultur serta sektor produksi pangan lainnya. Infeksi trematoda yang ditularkan melalui makanan, penyakit bawaan makanan yang terkait dengan bakteri dan virus patogen, residu agrokimia, obat-obatan hewan, dan kontaminasi logam berat organik atau anorganik telah diidentifikasi sebagai potensi bahaya dalam produk akuakultur (Garrett dkk., 1997; Reilly dkk., 1997). Bahaya-bahaya ini biasanya berkaitan dengan habitat akuakultur, spesies yang dibudidayakan, kondisi umum lingkungan setempat, dan kebiasaan budaya dalam penyiapan dan konsumsi makanan (Rodgers and Furones, 2009).

C. Penggunaan Mikroba pada Manusia dan Hewan

Penggunaan antibiotik pada hewan dan potensi dampaknya terhadap kesehatan manusia telah menjadi kontroversi selama setidaknya setengah abad, yang kini dipicu oleh krisis resistensi. Sudah dapat diprediksi bahwa perdebatan ini terpolarisasi. Hasil studi ilmiah terkadang saling bertentangan, yang membingungkan bagi pembaca yang kurang memahami konteksnya. Meskipun pembahasan di sini terbatas pada hewan darat, kecuali lebah madu, akuakultur juga penting dalam keseluruhan pembahasan (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Dengan meningkatnya AMR di Uni Eropa, sangat penting untuk memastikan bahwa pembelajaran dari strategi yang berhasil dapat diakses oleh semua Negara Anggota. Untuk menghadapi ancaman kesehatan lintas batas AMR25, sangat penting untuk mengidentifikasi dan berbagi praktik dan kebijakan terbaik, sehingga kurangnya tindakan di satu wilayah atau sektor tidak merusak kemajuan yang telah dicapai di wilayah atau sektor lain. Untuk membantu dan mempercepat kolaborasi ini, pada awal tahun 2017, Komisi membentuk jaringan AMR One Health yang terdiri dari para ahli pemerintah dari sektor kesehatan manusia, kesehatan hewan, dan lingkungan, serta lembaga ilmiah Uni Eropa yang bekerja di sektor kesehatan manusia dan hewan (ECDC, EMA, dan EFSA). Dalam jaringan AMR One Health, para anggotanya bekerja untuk memfasilitasi pembelajaran bersama, berbagi ide-ide inovatif, membangun konsensus, membandingkan kemajuan yang telah dicapai di bidang-bidang utama dan, jika perlu, mempercepat upaya nasional untuk mengatasi AMR (European Commission, 2017).

Pengelolaan hama terpadu juga merupakan contoh yang baik dari penggunaan pengendalian hayati. Salah satu contohnya adalah penggunaan ikan wrasse untuk mengurangi populasi kutu laut di keramba salmon. Penggunaan bakteri menguntungkan (probiotik) untuk menggantikan patogen melalui proses kompetitif digunakan dalam industri peternakan sebagai solusi yang lebih baik daripada pemberian antibiotik dan kini semakin diterima untuk pengendalian patogen dalam akuakultur atau untuk meningkatkan kualitas air. Mekanisme kerjanya belum jelas, tetapi mungkin mencakup eksklusi kompetitif bakteri patogen, produksi zat penghambat, penyediaan nutrisi esensial bagi hewan budidaya, penyediaan enzim pencernaan, dan penyerapan langsung atau dekomposisi bahan organik yang terbawa air. Bukti semakin banyak menunjukkan bahwa kesehatan dan kinerja zooteknis banyak spesies akuatik budidaya dapat ditingkatkan dengan penggunaan probiotik secara profilaksis, meskipun terdapat

kelangkaan data tentang implementasi praktis yang efektif dan cara kerjanya yang tepat. Gangguan pada mikroflora normal dapat disebabkan oleh beberapa hal, salah satunya adalah pemberian agen antimikroba, terutama pada usus (Rodgers and Furones, 2009).

D. Dilema Akses

Untuk mengatasi resistensi antibiotik, tidak hanya diperlukan pembaruan dari jaringan obat antibakteri baru yang menipis, tetapi juga konservasi obat yang sekarang digunakan. Kegagalan untuk melakukannya dapat menyebabkan kemunduran pencapaian besar dalam pengobatan modern. Karena resistensi pasti mengikuti penggunaan antibiotik, paradoksnya adalah bahwa populasi—baik di negara-negara industri maupun LMIC—dapat menghadapi tantangan akses dan kelebihan. Bahkan di negara-negara berpenghasilan tinggi, penggunaan antibiotik sangat bervariasi, dengan konsumsi rawat jalan tiga kali lebih besar di Siprus daripada di Belanda.¹⁷⁷ Bukti menunjukkan peningkatan penggunaan antibiotik di rumah sakit dari waktu ke waktu, banyak di antaranya tidak konsisten dengan pedoman klinis. N Meskipun beberapa pasien diresepkan antibiotik yang tidak perlu, yang lain tidak diberikan perawatan yang tepat (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Memahami AMR sebagai masalah yang sangat rumit, sayangnya, tidak menghasilkan serangkaian solusi kebijakan yang baru dan mudah diimplementasikan. Namun, sebagaimana telah diuraikan sebelumnya, kompleksitas AMR, serta banyaknya faktor yang berkontribusi, membuat solusi satu atap sangat tidak mungkin sejak awal.

Meskipun tidak menawarkan solusi langsung untuk masalah ini, pemahaman AMR sebagai masalah yang sangat rumit dapat mencapai tujuan lain - yaitu, mendorong pertimbangan ulang tentang kepentingan relatif berbagai respons terhadap resistensi obat. Salah satu wawasan terpenting dalam membingkai AMR sebagai masalah yang sangat rumit

adalah bahwa tidak ada solusi teknologi yang dapat kita rancang, maupun solusi berbasis pasar sederhana yang akan menghindari kelangkaan antibiotik yang efektif di masa mendatang. Respons apa pun yang akan membantu kita mengendalikan AMR secara signifikan akan melibatkan keseimbangan yang rumit antara manfaat dan beban yang akan membutuhkan pilihan dan pembatasan yang sulit untuk diberlakukan pada individu dan populasi. Pemahaman ini bertentangan dengan pendanaan penelitian saat ini di bidang AMR, yang sangat condong pada pengembangan obat.⁸⁸ Selain itu, mengingat skala global dari masalah ini, keberhasilan dalam satu pendekatan (Littmann, Vien and Silva, 2001).

Sejak penanggulangan resistensi antimikroba memerlukan pendekatan kesehatan masyarakat yang lintas sektor, prioritas-prioritas tersebut memiliki hubungan yang krusial dengan resolusi-resolusi Majelis Kesehatan dan strategi-strategi serta rencana-rencana global untuk, antara lain, pencegahan dan pengendalian infeksi; air, sanitasi dan kebersihan; imunisasi; kesehatan ibu dan anak; diagnostik dan penguatan laboratorium; pelayanan kesehatan primer; cakupan kesehatan semesta; kesiapsiagaan dan tanggap darurat kesehatan; tenaga kesehatan; dan strategi-strategi khusus penyakit seperti HIV, tuberkulosis, malaria dan infeksi menular seksual (WHO, 2014).

AMR merupakan masalah epidemiologi yang kompleks,. penyebabnya utamanya penggunaan antimikroba. Pengumpulan dan analisis data yang komprehensif, kolaboratif, dan terkoordinasi dari berbagai domain, yaitu sistem surveilans AMR One Health, sangat penting untuk memahami besarnya masalah, mengidentifikasi tren, menentukan bagaimana penggunaan antimikroba dan AMR saling terkait, mengevaluasi kebijakan, dan menetapkan prioritas. Meskipun di Uni Eropa terdapat berbagai program dan kegiatan surveilans di berbagai sektor, kesenjangan dalam surveilans tetap ada. Sistem surveilans yang lebih terintegrasi diperlukan untuk mendapatkan gambaran lengkap tentang situasi epidemiologi

AMR di Uni Eropa dan untuk mengidentifikasi titik kendali kritis dengan lebih baik. Di bidang kesehatan hewan, kerangka peraturan baru (Undang-Undang Kesehatan Hewan²¹), menawarkan dasar yang lebih baik untuk mengembangkan aturan terperinci untuk mengendalikan bakteri yang resistan (European Commission, 2017).

E. Tantangan Resistensi Antibiotik pada Sistem Kesehatan yang Lemah

Selama dekade terakhir, resistensi antibiotik telah meningkat secara mengkhawatirkan di seluruh dunia. Di antara para pelaku kunci, termasuk donor kesehatan global, perusahaan farmasi, lembaga teknis, dan pemerintah,²² pasien dan dokter memiliki pengaruh paling kuat terhadap tingkat resistensi, karena seleksi dan penyebaran organisme resisten terutama merupakan proses lokal yang didasarkan pada praktik di masing-masing rumah sakit dan komunitas (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Penurunan kerentanan terhadap penisilin terdeteksi pada *S. pneumoniae* di semua wilayah WHO, dan melebihi 50% dalam beberapa laporan. Luasnya masalah dan dampaknya terhadap pasien tidak sepenuhnya jelas karena variasi dalam cara pelaporan penurunan kerentanan atau resistensi terhadap penisilin, dan keterbatasan perbandingan standar laboratorium. Karena penyakit pneumokokus invasif (misalnya pneumonia dan meningitis) merupakan penyakit yang umum dan serius pada anak-anak dan lansia, pemantauan yang lebih baik terhadap resistensi ini sangat dibutuhkan (WHO, 2014).

AMR telah muncul sebagai masalah multifaset yang berdampak pada kesehatan manusia dan hewan. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak tepat di berbagai bidang, seperti fasilitas pelayanan kesehatan, praktik pertanian, dan kedokteran hewan, telah mempercepat munculnya strain mikroorganisme yang resistan terhadap obat. Ketergantungan yang berlebihan terhadap antibiotik telah mengakibatkan munculnya bakteri resistan antibiotik, yang umumnya dikenal

sebagai superbug, yang menimbulkan tantangan signifikan dalam efikasi pengobatan dan dapat menyebabkan infeksi berat. Lebih lanjut, kurangnya kemajuan dalam pengembangan obat antimikroba baru memperburuk masalah ini, karena laju perkembangan resistensi melampaui laju identifikasi terapi yang efektif (K. S. Ahmed *et al.*, 2024).

Kasus-kasus awal resistensi tercatat tak lama setelah meluasnya penggunaan penisilin. Era ini menandai dimulainya pertempuran berkelanjutan melawan resistensi bakteri yang terus berkembang. Pada pertengahan abad ke-20, munculnya MRSA dan patogen resisten lainnya menandakan meningkatnya kekhawatiran kesehatan masyarakat. Prevalensi AMR semakin diperburuk oleh penggunaan antibiotik yang sembarangan di bidang pertanian dan peternakan, yang berkontribusi pada penyebaran gen resistensi. Perkembangan ini menggarisbawahi tren yang jelas: semakin banyak antibiotik yang digunakan, semakin banyak resistensi yang muncul, yang menyebabkan kebutuhan akan antimikroba baru secara konstan. Sebelumnya, insiden tahunan infeksi terkait resistensi antibiotik melebihi 2 juta kasus di Amerika Utara, yang menyebabkan angka kematian 23.000 orang. Di kawasan Eropa, telah diamati bahwa terdapat lebih dari 700.000 kasus infeksi yang telah mengembangkan resistensi terhadap antibiotik. Infeksi ini diketahui secara langsung berkontribusi terhadap lebih dari 33.000 kematian setiap tahunnya. Lebih lanjut, diperkirakan beban ekonomi yang terkait dengan infeksi ini mencapai lebih dari €1,5 miliar. Mengingat adanya peningkatan signifikan sebesar 36% dalam penggunaan antibiotik oleh populasi manusia antara tahun 2000 dan 2010, perlu dicatat bahwa sekitar 20% dari kematian global saat ini disebabkan oleh penyakit menular (K. S. Ahmed *et al.*, 2024).

F. Strategi Alternatif Lain Pemakaian Antibiotik untuk Pencegahan dan Pengobatan

Kemampuan sektor farmasi untuk secara andal menyediakan obat baru ke klinik guna mengatasi keusangan obat lama yang dimediasi resistensi sangat terbatas di abad ke-21. Investasi dan aktivitas dalam penemuan obat antibiotik masih sangat minim, sehingga hanya sedikit obat baru yang akan segera hadir.³⁴⁰ Fakta ini terus terang mengejutkan publik, dokter, regulator, dan politisi. Dari mana datangnya antibiotik baru yang dibutuhkan untuk mengatasi masalah resistensi yang terus meningkat? Pendekatan konvensional maupun non-konvensional diperlukan untuk mengatasi masalah klinis yang mendesak ini (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Resistensi antimikroba telah disertai dengan kurangnya edukasi di semua tingkatan tentang penggunaan antimikroba dan konsekuensinya. Promosi penggunaan obat antimikroba yang bijaksana dan tepat perlu disertai dengan sistem pengawasan penggunaan dan resistensi antimikroba pada manusia, hewan, dan tumbuhan, serta pengendalian dan penegakan regulasi [4]. Pedoman penggunaan antimikroba pada manusia, hewan, dan tumbuhan harus tersedia dan diperbarui secara berkala sejalan dengan perubahan kerentanan antimikroba (Petersen *et al.*, 2023).

Beberapa studi yang telah dipublikasikan tentang kecerdasan buatan menunjukkan efektivitasnya dalam memerangi resistensi antimikroba dengan mengidentifikasi pola perilaku bakteri secara cepat dan mengoptimalkan strategi pengobatan yang sesuai [78–100]. Kemajuan ini sangat menjanjikan untuk pengembangan pendekatan yang lebih efektif dan personal dalam mengatasi ancaman kesehatan global yang ditimbulkan oleh patogen yang resisten terhadap antimikroba. Munculnya pendekatan kecerdasan buatan (AI) dan pembelajaran mesin menghadirkan peluang yang menjanjikan untuk memperkuat pengelolaan antimikroba dan strategi pengobatan presisi yang mengatasi krisis AMR yang mendesak [84–86,100]. Karena AMR melemahkan kemanjuran

rejimen antibiotik standar terhadap "superbug" yang semakin menyebar, alat AI yang mampu meningkatkan diagnostik, mengoptimalkan pola persepsian, dan mengisi kembali jalur obat yang menipis akan menjadi sangat berharga. Dalam pemberian layanan kesehatan, integrasi AI merupakan langkah evolusioner yang dibangun di atas program pengelolaan antibiotik tradisional yang bergantung pada pengawasan staf khusus dan kebijakan pembatasan formularium. Jaringan saraf canggih dan analitik prediktif dapat mengidentifikasi kultur positif atau infeksi probabilitas tinggi lebih awal berdasarkan presentasi klinis, sehingga memungkinkan terapi terarah yang lebih cepat (K. S. Ahmed *et al.*, 2024).

G. Kebutuhan Aksi atau Tindakan

Strategi-strategi ini melibatkan banyak pemangku kepentingan, terutama dalam kasus-kasus di mana tanggung jawab dan wewenang pengambilan keputusan tersebar luas. Meskipun lebih sulit dibentuk daripada pendekatan otoritatif dari atas ke bawah, strategi kolaboratif secara luas dianggap sebagai pendekatan yang paling tepat untuk menangani masalah-masalah yang rumit dan rumit, terutama jika tidak ada otoritas perencanaan global yang kuat untuk mengatasi tantangan tersebut.⁸⁶ Strategi kolaboratif dapat dan sudah digunakan di berbagai tingkatan, mulai dari inisiatif PBB hingga kampanye lokal regional yang berfokus pada peningkatan kesadaran atau perbaikan resep (Littmann, Vien and Silva, 2001).

Antibiotik berbeda dari semua obat lain karena efek penggunaannya jauh melampaui pasien individu. Dampak sosial dari penggunaan antibiotik membenarkan bahwa antibiotik harus dimasukkan ke dalam kategori regulasi khusus. Penggunaan antibiotik harus dipantau secara ketat dan undang-undang untuk mencegah penjualan obat bebas tanpa resep harus ditegakkan, kecuali jika hal ini akan menyebabkan masalah akses yang tidak dapat diterima (misalnya, di daerah pedesaan). Insentif finansial kepada pemberi resep dan apoteker yang menyebabkan penggunaan yang tidak rasional perlu

dihapuskan. Revisi berkala pedoman pengobatan standar menjadi dokumen yang jelas, sederhana, terkini, berbasis bukti, relevan secara lokal, dan mudah diakses sangat penting. Langkah-langkah motivasi meliputi kebijakan pembayaran berdasarkan kinerja, mekanisme audit-umpan balik mengenai tingkat persepsian antibiotik untuk masing-masing pemberi resep, dan pengungkapan publik mengenai tingkat persepsian antibiotik di fasilitas pelayanan kesehatan. Untuk mengurangi kebutuhan pasien akan antibiotik dan mengurangi permintaan serta mengubah norma sosial, kampanye edukasi yang dirancang dengan baik dan kontekstual harus dilakukan. Implementasi rutinitas higienis dasar sebagian besar masih belum ada di banyak rumah sakit dan fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh dunia. Hambatan budaya dan hambatan lain dalam implementasinya perlu dipelajari lebih lanjut. Intervensi pengendalian infeksi perlu dinilai ulang dan ditingkatkan di era penularan cepat bakteri yang resistan terhadap berbagai obat dan gen resistensi antibiotik yang mudah berpindah (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Sistem Uni Eropa akan mengukur dampak Uni Eropa dan Negara Anggota. Hal ini dapat dilakukan dengan menentukan sejumlah indikator hasil utama yang terbatas, berdasarkan data yang telah dikumpulkan. Indikator-indikator ini akan dikembangkan dengan dukungan lembaga ilmiah Uni Eropa (lihat poin 2.1) dan akan memungkinkan Negara Anggota untuk menilai, dengan cara yang jelas dan sederhana, kemajuan yang telah dicapai dalam implementasi rencana aksi One Health nasional mereka terkait AMR. Indikator-indikator ini juga akan membantu Negara Anggota untuk menetapkan tujuan yang terukur guna mengurangi infeksi oleh mikroorganisme resisten antimikroba utama pada manusia dan hewan penghasil pangan, meningkatkan ketepatan penggunaan antimikroba di sektor manusia dan veteriner, serta memerangi AMR di semua sector (European Commission, 2017).

Terdapat kesenjangan besar dalam surveilans dan berbagi data terkait munculnya ABR pada bakteri bawaan makanan dan potensi dampaknya terhadap kesehatan hewan dan manusia. Surveilans terhambat oleh kurangnya penerapan standar global yang harmonis. Pendekatan multisektoral yang diperlukan untuk mengatasi ABR mencakup peningkatan surveilans terpadu ABR pada bakteri yang dibawa oleh hewan penghasil pangan dan dalam rantai pangan, serta berbagi data secara cepat. Sistem surveilans terpadu akan memungkinkan perbandingan data dari hewan penghasil pangan, produk pangan, dan manusia (WHO, 2014).

Program pengelolaan antimikroba merupakan salah satu strategi utama untuk mendorong penggunaan antimikroba yang bertanggung jawab. Pengelolaan antimikroba harus menjadi prioritas utama dalam pendidikan dokter dan dokter hewan prasarjana dan pasca-sarjana. Pengembangannya bagi petani di bidang pertanian tanaman/hewan juga penting. Program pengelolaan antimikroba harus mencakup pengawasan elektronik terhadap pola penggunaan antimikroba untuk mengidentifikasi mereka yang menggunakan secara berlebihan dan tidak tepat, serta menganalisis penyebabnya (Petersen *et al.*, 2023).

Mitigasi AMR memerlukan strategi komprehensif yang mencakup berbagai sektor dan melibatkan berbagai pemangku kepentingan. Pertama-tama, diperlukan sistem pengawasan yang lebih baik untuk mengamati dan melacak secara efektif keberadaan dan penyebaran patogen yang resisten [108]. Lebih lanjut, sangat penting untuk menekankan pentingnya penggunaan antimikroba secara bertanggung jawab dan bijaksana untuk secara efektif mengurangi tekanan selektif yang berkontribusi terhadap perkembangan resistensi. Promosi program pengelolaan antimikroba di fasilitas pelayanan kesehatan, serta penerapan peraturan tentang penggunaan antibiotik di bidang pertanian dan kedokteran hewan, dapat secara efektif mengurangi konsumsi obat-obatan ini yang berlebihan (S. K. Ahmed *et al.*, 2024).

Ada perbedaan yang nyata antara signifikansi antibiotik yang sangat besar dalam sistem perawatan kesehatan saat ini dan kurangnya strategi global yang komprehensif dan dapat diimplementasikan secara realistis untuk melindunginya sebagai sumber daya bagi generasi sekarang dan mendatang.⁵² Memang, meskipun dampak AMR pada hasil kesehatan saat ini dan di masa depan semakin diakui, masih ada kurangnya koordinasi dan pendanaan yang cukup untuk mengatasi masalah tersebut. Ketika para menteri kesehatan negara-negara G20 bertemu untuk pertama kalinya pada tahun 2017, mereka menyatakan "AMR berpotensi memiliki dampak negatif yang besar pada kesehatan masyarakat serta pada pertumbuhan dan stabilitas ekonomi global".⁵³ Penilaian dampak lainnya telah sampai pada kesimpulan yang serupa.⁵⁴ Karena pengobatan modern sangat bergantung pada antibiotik sebagai profilaksis untuk prosedur bedah standar, perkembangan AMR lebih lanjut akan merugikan tidak hanya untuk kebijakan penyakit menular, tetapi juga akan memengaruhi hasil perawatan bedah atau peluang bertahan hidup pasien kanker. Singkatnya, AMR telah menjadi masalah sistem kesehatan yang lebih luas.⁵⁵ Oleh karena itu, sangatlah mengejutkan bahwa kebijakan saat ini tidak memberikan penekanan lebih besar pada strategi jangka panjang untuk menjaga efektivitas antibiotik dan skenario kebijakan terbaik terdiri dari mempertahankan beberapa tingkat efektivitas antibiotik dalam jangka pendek, tanpa strategi penggantian yang komprehensif untuk obat-obatan yang tidak efektif (Littmann, Vien and Silva, 2001).

Secara umum, setidaknya di Amerika Serikat dan Eropa, terdapat sejumlah terbatas agen antimikroba yang umum digunakan dalam dunia veteriner. Agen antimikroba yang tersedia diatur oleh undang-undang, tetapi sebagian besar digunakan untuk tujuan terapeutik dan bukan untuk profilaksis atau pemacu pertumbuhan seperti di bidang pertanian. Ketersediaan vaksin untuk penyakit bakteri cukup baik, dan vaksin tersebut telah mengurangi penggunaan agen antimikroba, meskipun masih diperlukan perbaikan dalam

metode pemberian dan efikasi, serta pengembangan vaksin virus. Langkah-langkah pengendalian tambahan seperti pemeliharaan ternak yang baik, komposisi pakan yang memadai, pembatasan pergerakan, imunostimulan, dan pengendalian hayati dapat berkontribusi pada pengurangan penggunaan antimikroba di seluruh industri akuakultur (Rodgers and Furones, 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S.K. *et al.* (2024) 'Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects', *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2(March), p. 100081. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>.
- European Commission (2017) 'EU One Health Action Plan against AMR', *EU One Health Action Plan against AMR*, p. 24. Available at: http://www.who.int/entity/drugresistance/documents/surveillance-report/en/index.html%0Ahttps://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf.
- Laxminarayan, R. *et al.* (2013) 'Antibiotic resistance-the need for global solutions', *The Lancet Infectious Diseases*, 13(12), pp. 1057-1098. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).
- Littmann, J., Vien, A.M. and Silva, D.S. (2001) 'The Problem of Antimicrobial Resistance', *British Journal of Infection Control*, 2(1), pp. 13-15. Available at: <https://doi.org/10.1177/175717740100200105>.
- Petersen, E. *et al.* (2023) 'Antimicrobial resistance – A global problem in need of global solutions', *IJID Regions*, 9, pp. 102-103. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.10.005>.
- Rodgers, C.J. and Furones, M.D. (2009) 'Antimicrobial agents in aquaculture: practice, needs and issues.', ... *Seminar" The use of ...*, 59, pp. 41-59. Available at: <http://ressources.ciheam.org/om/pdf/a86/00801061.pdf>.
- WHO (2014) *Antimicrobial resistance (Global Report on Surveillance 2014)*. 1st edn. Geneva.
- WHO (2024) 'Antimicrobial Resistance: Accelerating National And Global Responses (WHO Strategic And Operational Priorities To Address Drug-Resistant Bacterial Infections In The Human Health Sector, 2025-2035).', (April 2024). Available at:

<https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/en-amr-strategy-2022-final->.

BAB 3

KLASIFIKASI SENYAWA ANTIMIKROBA

Seftiwan Pratami Djasfar, M.Si.

Sepanjang abad ke-20, antimikroba ditemukan dan dikembangkan, menandai revolusi signifikan dalam penanganan penyakit menular. Secara etimologi, istilah "antimikroba" berasal dari gabungan kata Yunani *anti* (melawan), *mikros* (kecil), dan *bios* (hidup), merujuk pada agen yang menargetkan bakteri, virus, jamur, dan protozoa. Agen-agen ini mencakup antibakteri, antivirus, antijamur, dan antiprotozoa, yang bekerja dengan cara membunuh atau menghambat proliferasi mikroorganisme tersebut. Perlu dicatat bahwa tidak semua bahan kimia atau senyawa heterosiklik menunjukkan aktivitas antimikroba. Kendati demikian, agen antimikroba yang terbukti aman dan efektif patut untuk dianjurkan penggunaannya. Untuk masa mendatang, upaya pengembangan agen antimikroba yang efektif harus berlandaskan pedoman yang telah ditetapkan, dengan mempertimbangkan isu-isu krusial secara cermat (Yu, *et. al.*, 2024).

Peningkatan drastis infeksi yang kebal terhadap antimikroba dan menyebarnya bakteri yang resistan terhadap berbagai obat telah membahayakan sistem kesehatan dan menjadi ancaman serius bagi kesehatan masyarakat. Ribuan orang meninggal setiap tahun akibat infeksi kebal obat ini. Tanpa penanganan yang kuat, diprediksi lebih dari 10 juta jiwa akan hilang setiap tahun di seluruh dunia (O'Neill, 2014). Kini, dengan semakin meluasnya resistensi antimikroba, efektivitas obat-obatan tersebut mulai diragukan (Laws, *et. al.*, 2019). Oleh karena itu, menemukan agen antimikroba

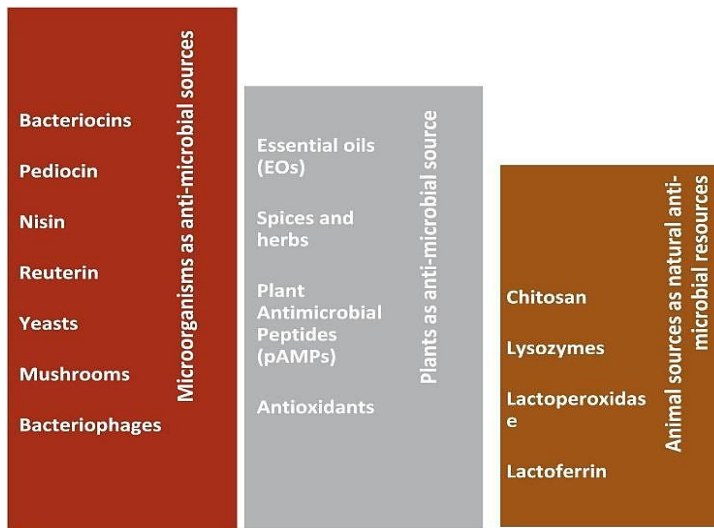
alternatif menjadi sangat penting. Dalam sepuluh tahun terakhir, produk alami sering diandalkan sebagai sumber terapi, dan antimikroba dari sumber alami menjadi biomolekul yang paling menarik. Faktanya, lebih dari dua pertiga obat baru yang disetujui untuk penggunaan farmasi berasal dari produk alami (Newman & Cragg, 2012).

A. Berdasarkan Sumber Asalnya

1. Antimikroba Alami

Penelitian terkini mengarahkan perhatian pada pemanfaatan strategis sumber daya alam dan terbarukan, terutama di sektor makanan dan obat-obatan, dengan penekanan pada senyawa antimikroba yang terbentuk secara alami. Meskipun minat untuk mengekstraksi metabolit sekunder dari tumbuhan, bakteri, dan enzim terus meningkat, mayoritas molekul yang berasal dari alam ini masih sangat kurang dieksplorasi. Padahal, agen antimikroba alami ini menawarkan tingkat keamanan yang lebih tinggi dibandingkan versi sintetisnya, tanpa menimbulkan risiko kesehatan bagi konsumen (Karnwall & Malik, 2024) (Gambar 3.1).

Berbeda dengan antibiotik yang berasal dari mikroba, antimikroba berbasis tanaman telah banyak diteliti dan diaplikasikan secara luas di berbagai bidang seperti kedokteran, kedokteran hewan, pertanian, hingga bioteknologi (Elissawy, *et. al.*, 2021; Karpinski, 2019; Xu, *et. al.*, 2015). Sementara itu, pada hewan, protein dan enzim adalah senyawa antimikroba alami utama yang diproduksi tubuh. Contohnya meliputi enzim laktoperoksidase, protein laktoferin, dan enzim lisozim (Kasimanickam, *et. al.*, 2021; Njoga, *et. al.*, 2021; Pessoa, *et. al.*, 2021). Senyawa-senyawa ini efektif melawan bakteri Gram positif dan Gram negatif karena mampu merusak integritas membran sel bakteri, yang pada akhirnya membunuh mikroorganisme tersebut.



Gambar 3.1 Berbagai Sumber Antimikroba Alami
Sumber: Karnwall & Malik (2024)

Mikroorganisme adalah makhluk hidup yang beragam dan tersebar luas, dikelompokkan menjadi virus, bakteri, archaea, jamur, dan protista. Dari kelompok ini, bakteri dan jamur menjadi fokus utama dalam pencarian agen antimikroba baru. Sebagai contoh, berbagai senyawa yang diisolasi dari bakteri seperti peptida siklik (misalnya, mathiapeptide A, destotamide B, Marfomycins A, B, E; spirotetronate poliketida (abisomisin C, Lobophorin F, H), serta alkaloid dan turunan seskuiterpen (kaboksamiksin dan mafuraquinosin A, D) menunjukkan sifat antimikroba kuat. Senyawa-senyawa ini terbukti efektif melawan bakteri patogen yang resistan secara klinis, termasuk *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus aureus* yang resistan terhadap metisilin (MRSA), *Micrococcus luteus* (*M. luteus*), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), dan *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (Gambar 3.2) (Tortorella, *et. al.*, 2018). Contoh lain yang terkenal adalah Penisilin dari kapang *Penicillium* dan Streptomisin dari bakteri *Streptomyces* (Manorama & Awasthi, 2024).

Microorganism	Chemical Compound	Molecular Class	Antimicrobial Activity
<i>Marinactinospora thermotolerans</i>	Marthiapeptide A	Cyclic peptide	<i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. thuringiensis</i>
<i>Streptomyces scopuliridis</i>	Desotamide B	Cyclic peptide	<i>S. aureus</i> , <i>S. aureus</i>
<i>Streptomyces drozdowiczii</i>	Marfomycins A, B, E	Cyclic peptide	<i>M. luteus</i>
<i>Verrucosispora</i> spp.	Abyssomicin C	Spirotetronate polyketides	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptomyces</i> spp.	Lobophorin F	Spirotetronate polyketides	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i>
<i>Streptomyces</i> spp.	Lobophorin H	Spirotetronate polyketides	<i>B. subtilis</i>
<i>Streptomyces</i> sp.	Caboxamycin	Alkaloid	<i>S. epidermis</i> , <i>S. lentus</i> , <i>B. subtilis</i>
<i>Streptomyces niveus</i>	Marfuraquinocin A, D	Sesquiterpene derivative	<i>S. aureus</i> , Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

Gambar 3.2 Aktivitas Antimikroba dari Senyawa Kimia yang Diisolasi dari Mikroorganisme
 Sumber: Tortorella, et. al., 2018

2. Antimikroba Semisintetis

Antimikroba semisintetis adalah hasil rekayasa kimia dari antibiotik yang ditemukan secara alami. Modifikasi ini dilakukan untuk berbagai tujuan, termasuk memperluas cakupan bakteri yang dapat diatasi, meningkatkan ketahanan obat, mengurangi tingkat keracunan, atau menambahkan manfaat lain dalam pengobatan infeksi (OpenStax CNX, 2018). Beberapa contohnya adalah amoksisilin dan metisilin (Manorama & Awasthi, 2024).

Tabel 3.1 Daftar Beberapa Agen Antimikroba Semisintetis dengan Mekanisme Kerjanya

Antimikroba Semi-Sintesis	Mekanisme Aksi	Referensi
Seftarolin	Mekanismenya dimulai dengan mengikat protein pengikat penisilin, yang kemudian mengganggu proses sintesis dan ikatan silang pada dinding sel bakteri. Akibatnya, dinding sel bakteri menjadi lemah,	Jiao, et. al. (2023)

Antimikroba Semi-Sintesis	Mekanisme Aksi	Referensi
	menyebabkan sel lisis (pecah) dan akhirnya mati.	
Dalbavancin	Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Ini dilakukan dengan cara mengikat ujung D-alanyl-D-alanine pada rantai peptidoglikan, yang kemudian mengganggu proses transpeptidasi. Akibatnya, dinding sel bakteri melemah dan akhirnya mengalami lisis (pecah).	Cada (2014)
Oritavancin	Obat ini bekerja melalui tiga mekanisme utama: menghambat transglukosilasi, mencegah transpeptidasi, dan mengganggu membran sel bakteri.	Brade (2016)

Sumber: Rajesh, *et. al.* 2025

3. Antimikroba sintetis

Antibakteri sintetis adalah senyawa buatan yang dirancang untuk menghambat atau membunuh bakteri (Ullah, 2017). Berikut ini adalah beberapa agen antimikroba sintetis dengan mekanisme kerjanya:

Tabel 3.2 Daftar Beberapa Agen Antimikroba Sintetis dengan Mekanisme Kerjanya

Antimikroba Sintetis	Mekanisme Aksi	Referensi
Kresomisin	Mekanisme kerjanya adalah dengan mengikat secara kuat pada ribosom, yang kemudian secara lebih efisien	Katsnelson (2024)

Antimikroba Sintetis	Mekanisme Aksi	Referensi
	menghentikan sintesis protein dibandingkan agen antibiotik lain.	
Oksepano-prolinamid	Mekanisme kerjanya adalah dengan meng-intervensi fungsi ribosom, yang mengakibatkan terhenti-nya sintesis protein. Hal ini pada gilirannya menghentikan pertumbuhan dan perkembangbiakan bakteri, dan akhirnya menyebabkan kematian sel.	Mitcheltree (2021)

Sumber: Rajesh, *et. al.* 2025

B. Berdasarkan Target Mikroorganismenya

1. Antibakteri (Antibiotik)

Antibakteri adalah zat yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri atau bahkan membunuh bakteri patogen (Paju, *et. al.* 2013). Contohnya termasuk penisilin, sefalosporin, tetrasiklin, aminoglikosida, dan makrolida (Yi, *et. al.*, 2016).

2. Antivirus

Obat yang secara spesifik menargetkan dan mengobati infeksi virus dikenal sebagai antivirus (Kausar, *et. al.*, 2021). Contohnya termasuk asiklovir, oseltamivir, dan zidovudin (Kaur, *et. al.*, 2015).

3. Antifungi

Antifungi adalah senyawa yang dimanfaatkan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh jamur (Siswandono & Soekardjo, 2000). Contohnya meliputi amfoterisin B, flukonazol, dan terbinafin (Saddique, *et. al.*, 2020).

4. Antiprotozoa

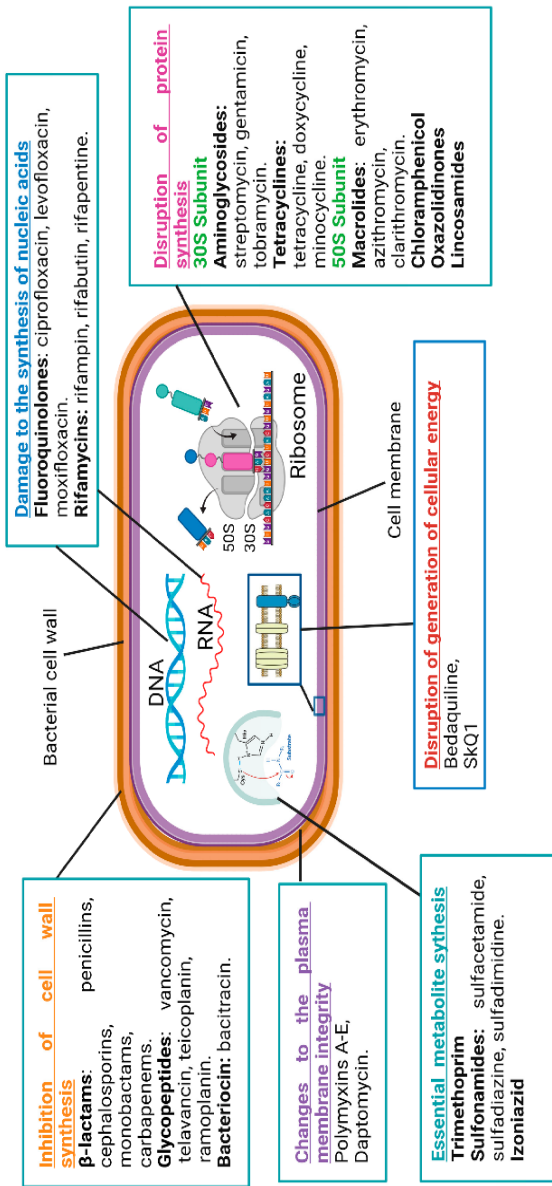
Antiprotozoa adalah jenis obat yang secara khusus menargetkan protozoa. Contohnya termasuk metronidazol, klorokuin, dan kina (Venturini, 2021).

5. Anthelmintik

Anthelmintik adalah obat yang dipakai untuk mengendalikan infeksi yang disebabkan oleh cacing parasit. Contohnya termasuk albendazol, benzimidazol, dan tiabendazol (Deokate, *et. al.*, 2020).

C. Berdasarkan Mekanisme Kerja

Senyawa antimikroba dapat dikategorikan ke dalam enam kelompok utama berdasarkan mekanisme kerjanya (Gambar 3.3).



Gambar 3.3 Mekanisme Kerja Obat Antimikroba

Sumber: Eshboev, et. al., 2024

1. Penghambat Sintesis Dinding Sel

Obat ini menghambat pembentukan dinding sel bakteri. Beberapa contohnya adalah penisilin, sefalosporin, dan vankomisin.

2. Penghambat Sintesis Protein

Berfungsi dengan mengganggu kerja ribosom bakteri, sehingga proses sintesis protein menjadi terhenti. Contohnya termasuk tetrasiklin, makrolida, aminoglikosida, dan kloramfenikol.

3. Inhibitor Sintesis Asam Nukleat

Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis DNA atau RNA. Contohnya termasuk kuinon, rifamisin, dan antimetabolit seperti sulfonamida.

4. Pengganggu Membran Sel

Mekanisme obat ini melibatkan kerusakan pada membran sel bakteri, sehingga integritasnya terganggu. Contohnya adalah polimiksin dan daptomisin.

5. Penghambat Jalur Metabolisme

Obat ini bekerja dengan memblokir jalur metabolisme esensial yang dibutuhkan mikroorganisme untuk bertahan hidup. Contohnya termasuk sulfonamida dan trimetoprim (Shin, 2016).

6. Gangguan produksi energi seluler

Produksi energi melalui berbagai proses metabolisme sangat vital bagi kelangsungan hidup sel, termasuk bakteri. Banyak aktivitas seluler membutuhkan energi, baik dalam bentuk ATP maupun potensial membran, sebagai bahan bakar. Contohnya, bedaquiline merupakan antibiotik yang menghalangi pembentukan ATP dengan menyerang enzim F₁F₀-ATP synthase yang terdapat di membran (Eshboev, *et. al.*, 2024).

D. Berdasarkan Spektrum Aktivitas

1. Antimikroba spektrum sempit

Efektif terhadap kelompok mikroorganisme tertentu. Contoh: Penisilin G (efektif terutama terhadap bakteri Gram-positif).

Narrow-spectrum	
J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins
J01CF	Beta-lactamase resistant penicillins
J01DB	First-generation cephalosporins (included in data from primary healthcare as a broad-spectrum agent in the group J01D)
J01DF	Monobactams
J01EA	Trimethoprim and derivatives
J01EB	Short-acting sulfonamides
J01FA	Macrolides
J01FF	Lincosamides
J01XA	Glycopeptides
J01XC	Steroid antibacterials (fusidic acid)
J01XD	Imidazol derivatives
J01XE	Nitrofurans derivatives (nitrofurantoin)
J01XX	Other antibacterials

Gambar 3.4 Klasifikasi Agen Antimikroba untuk Penggunaan Sistemik pada Manusia dalam Spektrum Sempit
Sumber: Korsgaard, et. al. (2020)

2. Antimikroba spektrum luas

Efektif terhadap berbagai macam mikroorganisme. Contohnya adalah tetrasiklin dan kloramfenikol, yang memiliki efektivitas terhadap kedua jenis bakteri, baik Gram-positif maupun Gram-negatif (Kaur, *et. al.*, 2015).

Broad-spectrum	
J01AA	Tetracyclines
J01CA	Penicillins with extended spectrum
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors
J01D	Cephalosporins and related substances (primary healthcare only)
J01DC	Second-generation cephalosporins
J01DD	Third-generation cephalosporins
J01DH	Carbapenems
J01EE	Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives
J01GB	Aminoglycosides
J01MA	Fluoroquinolones
J01XB	Polymyxins

Gambar 3.5 Klasifikasi Agen Antimikroba untuk Penggunaan Sistemik pada Manusia dalam Spektrum Luas
Sumber: Korsgaard, et. al., (2020)

E. Berdasarkan Sifat Hidrofilisitas dan Lipofilisitas

Senyawa antimikroba dapat dikelompokkan berdasarkan sifat hidrofilisitas dan lipofilisitas (Tabel 3.3).

Tabel 3.3 Senyawa Antimikroba berdasarkan Sifat Hidrofilisitas dan Lipofilisitas

Klasifikasi	Contoh
Antimikroba hidrofilik	1. Antibiotik beta-laktam (golongan karbapenem, golongan sefalosporin) 2. Antibiotik aminoglikosida (amikasin, gentamisin) 3. Glikopeptida (vankomisin) 4. Antijamur flukonazol
Antimikroba lipofilik	1. Fluorokuinolon (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) 2. Tigesiklin 3. Makrolida (azitromisin, klaritromisin) 4. Metronidazole 5. Linezolid 6. Antijamur vorikonazol

Sumber: Titiesari & Febriani, 2021

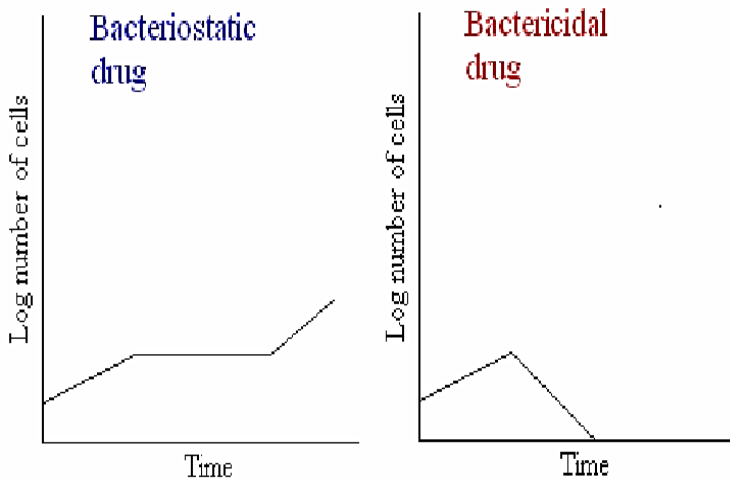
F. Berdasarkan Sifat Antimikroba

1. Bakteriostatik

Bakteriostatik bekerja dengan menekan atau menghentikan proses perkembangbiakan mikroorganisme (Gambar 3.6). Hal ini berarti jumlah mikroorganisme menjadi stabil atau tidak bertambah banyak. Senyawa seperti sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, dan eritromisin merupakan contoh dari kelompok ini. Jika zat ini diarahkan pada fungi, sifatnya disebut fungistatik (menghentikan pertumbuhan fungi), sementara jika pada sel kanker disebut sitostatika (menghentikan pertumbuhan sel kanker).

2. Bakteriosida

Senyawa bakteriosida memiliki kemampuan untuk membunuh mikroorganisme (Gambar 3.6). Dengan demikian, jumlah mikroorganisme akan berkurang secara drastis atau bahkan habis sama sekali, sehingga mereka tidak dapat lagi berkembang biak. Beberapa contoh senyawa bakteriosid adalah penisilin, sefalosporin, dan neomisin (Dwyana, 2006).



Gambar 3.6 Pengaruh Obat Bakteriostatik dan Bakterisida terhadap Populasi Mikroba

DAFTAR PUSTAKA

- Brade, K. D., Rybak, J. M., Rybak, M. J. (2016). Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*, 5, 1-15. Available at: doi: 10.1007/s40121-016-0103-4
- Cada, D. J., Ingram, K., Baker, D. E. (2014). Dalbavancin. *Hosp Pharm*, 49(9), 851-861. Available at: doi: 10.13 10/hpj4909-851
- Deokate, U. A., Lahane, S. B., & Sujeetkumar, A. (2020). Review on Anthelmintic Drugs. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 1-9. Available at: https://www.researchgate.net/publication/338335667_Review_on_Anthelmintic_Drugs
- Dwyana, Z. (2006). *Mikrobiologi Farmasi*. Makassar: Fakultas matematika dan ilmu pengetahuan alam universitas hasanuddin.
- Elissawy, A. M., Dehkordi, E. S., Mehdinezhad, N., Ashour, M. L., Pour, P. M. (2021). Cytotoxic Alkaloids Derived from Marine Sponges: A Comprehensive Review. *Biomolecules*, 11 (2), 258. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom11020258>
- Eshboev, F., Mamadalieva, N., Nazarov, P. A., Hussain, H., Katanaev, V., Egamberdieva, D., Azimova, S. (2024). Antimicrobial Action Mechanisms of Natural Compounds Isolated from Endophytic Microorganisms. *Antibiotics*, 13(3), 271. Available at: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030271>
- Giguère, S., Prescott, J. F., Dowling, P. M. (2013). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Jiao,F., Bao, Y., Li, M., Zhang, Y., Zhang, F., Wang, P., Tao, J., Tong, H.H.Y., Guo, J. (2023). Unraveling the mechanism of ceftaroline induced allosteric regulation in penicillin-binding protein 2a: insights for novel antibiotic development against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob*

- Agents Chemother*, 67(12), 1-18. Available at: <https://doi.org/10.1128/aac.00895-23>
- Karnwall, A. & Malik, T. (2024). Exploring the untapped potential of naturally occurring antimicrobial compounds: novel advancements in food preservation for enhanced safety and sustainability. *Front. Sustain. Food Syst.*, 8, 1-21. Available at: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2024.1307210>
- Karpinski, T. M. (2019). Marine Macrolides with Antibacterial and/or Antifungal Activity. *Mar. Drugs*, 17 (4), 241. Available at: <https://doi.org/10.3390/md17040241>
- Kasimanickam, V., Kasimanickam, M., and Kasimanickam, R. (2021). Antibiotics use in food animal production: escalation of antimicrobial resistance: where are we now in combating AMR. *Med. Sci.* 9 (1) :14. Available at: <https://doi.org/10.3390/medsci9010014>
- Katsnelson, A. (2024). Making Natural Products Supernatural. *ACS Cent Sci.*, 10(6), 1125–1128. Available at: doi: 10.1021/acscentsci.4c00695
- Kaur, H., Balzarini, J., Kock, C. De, Smith, P. J., Chibale, K., Singh, K. (2015). European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis, Antiplasmodial Activity and Mechanistic Studies of Pyrimidine-5-Carbonitrile and Quinoline Hybrids. *Eur. J. Med. Chem.*, 101, 52–62. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.024>
- Kausar, S., Khan, F. S., Rehman, M. I. M. U., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., Khan, A. H., Saleem, I., Shamim, S., Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 35, 1-12. Available at: doi: 10.1177/20587384211002621
- Korsgaard, H. B., Ellis-Iversen, J., Hendriksen, R. S., Borck Høg, B., Ronco, T., Attauabi, M., Boel, J., Dalby, T., Hammerum, A. M., Hansen, F., Hasman, H., Henius, A. E., Hoffmann, S., Ilan, M. B., Kaya, H., Kjerulf, A., Kristensen, B., Kähler, J., Rhod

Larsen, A., ... Laursen, M.(2020). DANMAP 2019 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Denmark: Statens Serum Institut og Technical University of Denmark.

Laws, M., Shaaban, A., Rahman, K. M. (2019). Antibiotic resistance breakers: Current approaches and future directions. *FEMS Microbiol. Rev.*, 43 (5), 490–516. DOI: 10.1093/femsre/fuz014

Manorama & Awasthi, G. (2024). an Overview of the 2-Aminopyrimidine Derivatives as Antimicrobial Agents. *Int. J. of Pharm. Sci.*, 2(8), 2420-2426. Available at: doi: 10.5281/zenodo.13167948

Mitcheltree, M. J., Pisipati, A., Syroegin, E. A., Silvestre, K. J., Klepacki, D., Mason, J. D., et al. (2021). A synthetic antibiotic class overcoming bacterial multidrug resistance. *Nature*, 599, 507–512. Available at: doi: 10.1038/s41586-021-04045-6

Newman, D. J. & Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.*, 75 (3), 311–335. Available at: doi: 10.1021/np200906s

Njoga, E. O., Ogugua, A. J., Nwankwo, I. O., Awoyomi, O. J., Okoli, C. E., Buba, D. M., et al. (2021). Antimicrobial drug usage pattern in poultry farms in Nigeria: implications for food safety, public health and poultry disease management. *Vet. Ital.* 57(1), 5–12. Available at: doi: 10.12834/VetIt.2117.11956.1

O'Neill, J. (2014). *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. London: Review on Antimicrobial Resistance.

OpenStax CNX. (2018). *Microbiology*. OpenStax. [online]. California State University. Available at: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Microbiology_\(OpenStax\)/14%3A_Antimicrobial_Drugs/14.01%3A_Discovering_Antimicrobial_Drugs#:~:text=A%20semisynthetic%20antimicrobial%](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Microbiology_(OpenStax)/14%3A_Antimicrobial_Drugs/14.01%3A_Discovering_Antimicrobial_Drugs#:~:text=A%20semisynthetic%20antimicrobial%)

20is%20a%20chemically%20modified%20derivative%20of%
20a%20natural%20antibiotic. [Accessed 5 July 2025]

- Paju, N, Yamlean, P. V., Kojong, N. (2013). Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* Steenis.) pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*, 2(1), 51–61. Available at: <https://doi.org/10.35799/pha.2.2013.885>
- Pessoa, J., McAloon, C., Rodrigues da Costa, M., Garcia Manzanilla, E., Norton, T., and Boyle, L. (2021). Adding value to food chain information: using data on pig welfare and antimicrobial use on-farm to predict meat inspection outcomes. *Porcine Health Manag.* 7(55), 1-9. Available at: doi: 10.1186/ s40813-021-00234-x
- Rajesh, A. M., Pawar, S. S., Doriya, K., Dandela, R. (2025). Combating antibiotic resistance: mechanisms, challenges, and innovative approaches in antibacterial drug development. *Explor Drug Sci*, 3, 1-21. Available at: <https://doi.org/10.37349/eds.2025.100887>
- Saddique, F. A., Farhad, M., Aslam, S., Ahmad, M. (2020). Recent Synthetic Methodologies for the Tricyclic Fused-Quinoline Derivatives. *Synth. Commun*, 13-36. Available at: <https://doi.org/10.1080/ 00397911.2020.1817942>.
- Shin, Y., Min, S., Hua, H., Jung, S. (2016). Optimization and Biological Evaluation of Aminopyrimidine-Based I k B Kinase b Inhibitors with Potent Anti-in Fl Ammatory Effects. *Eur. J. Med. Chem.*, 123, 544–556. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.075>
- Siswandono & Soekardjo, B. (2000). *Kimia Medisinal*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Titiansari, Y. D., & Febriani, F. (2021). Optimasi Penggunaan Antimikroba bagi Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat: Sebuah Tinjauan Literatur. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 13(1), 54-61.

- Tortorella, E., Tedesco, P., Espositom, F. P., January, G. G., Fani, R., Jaspars, M., de Pascale, D. (2018). Antibiotics from Deep-Sea Microorganisms: Current Discoveries and Perspectives. *Mar. Drugs*, 16 (10), 355. Available at: doi: 10.3390/md16100355
- Ullah, H. & Ali, S. (2017). Classification of anti-bacterial agents and their functions. Antibacterial Agents. *IntechOpen*, 1–16. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68695>.
- Venturini, E., Pina, J. W. S., Antoniazzi, M. K., Loureiro, L. B., Ribeiro, M. A., Pinheiro, C.B., Guimar, C. J., Oliveira, C. E. De, Pessoa, C., Taranto, A. G., Greco, S. J. (2021). Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Synthesis, Docking, Machine Learning and Antiproliferative Activity of the Derivatives Obtained by Microwave-Assisted Atwal Reaction as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2(8), 48. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128240>.
- Xu, L., Meng, W., Cao, C., Wang, J., Shan, W., Wang, Q. (2015). Antibacterial and antifungal compounds from marine fungi. *Mar. Drugs*, 13 (6), 3479–3513. Available at: <https://doi.org/10.3390/md13063479>
- Yi, Y., Xu, X., Liu, Y., Xu, S., Huang, X., Liang, J., Shang, R. (2016). Synthesis and antibacterial activities of novel pleuromutilin derivatives with a substituted pyrimidine moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 126, 687-695. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.054>
- Yu, S., Zhang, Y., Yang, J., Xu, H., Lan, S., Zhao, B., Luo, M., Ma, X., Zhang, H., Wang, S., Shen, H., Xu, Y., Li, R. (2024). Discovery of (R)-4-(8-Methoxy-2-Methyl-1-(1-Phenylethyl)-1H-Imidazo[4,5-c] Quinolin-7-yl)-3,5-Dimethylisoxazole as a Potent and Selective BET Inhibitor for Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) Guided by FEP Calculation. *Eur. J. Med. Chem.*, 263. Available at: doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115924

BAB

4

MEKANISME KERJA ANTIMIKROBA

Dr. Fendra Wician, Sp.PD.

A. Pendahuluan

Antimikroba merupakan senyawa yang digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, termasuk bakteri, virus, jamur, dan parasit. Antimikroba telah menjadi landasan dalam penanggulangan infeksi sejak penemuan penisilin oleh Alexander Fleming pada 1928. Namun, di era modern ini, keberhasilan tersebut menghadapi tantangan serius yakni resistensi antimikroba. Perkembangan pesat dari resistensi antimikroba menuntut pemahaman mendalam mengenai cara kerja masing-masing golongan antimikroba, agar pemilihan terapi menjadi lebih rasional dan berdampak maksimal terhadap eradikasi infeksi. Bab ini ditulis dengan tujuan memberikan pemahaman ringkas, sistematis, dan klinis mengenai mekanisme kerja berbagai antimikroba, dari molekuler hingga aplikasi klinis. Pemahaman yang solid terhadap mekanisme kerja penting untuk membantu menentukan strategi terapi yang paling rasional, terutama dalam menghadapi infeksi kompleks, koinfeksi, atau patogen multiresisten.

B. Pembahasan

Antimikroba diklasifikasikan berdasarkan berbagai pendekatan yakni berdasarkan spektrum aktivitas, struktur kimia, mekanisme kerja biologis, hingga efek farmakodinamik.

Pendekatan multidimensi ini tidak hanya penting untuk pembelajaran dasar, tetapi juga sangat aplikatif dalam praktik klinis harian. Dalam bab ini, kita akan mengurai ketiga pendekatan utama yang paling esensial yaitu berdasarkan spektrum, struktur kimia, dan target biologis.

Klasifikasi pertama adalah berdasarkan cakupan mikroorganisme yang dapat dihambat atau dibunuh oleh suatu antimikroba. Klasifikasi ini meliputi antibakteri, antivirus, antijamur dan antiparasit. Antibakteri contohnya penicillin, antivirus contohnya oseltamivir, antijamur contohnya fluconazole, dan anti parasite contohnya metronidazole.

Klasifikasi kedua adalah berdasarkan struktur kimianya, dimana struktur kimia ini berperan besar dalam farmakodinamik dan farmakokinetik obat, serta interaksinya dengan mikroorganisme. Klasifikasi kelompok berdasarkan struktur kimia contohnya golongan β -laktam dimana cincin β -laktam, aminoglikosida, makrolida, fluoroquinolone, dan lain sebagainya.

Struktur kimia antibakteri contohnya antara lain golongan β -laktam, yang termasuk di dalamnya antara lain golongan penisilin (contohnya : ampicilin, piperasilin, amoksisilin), golongan sefalosporin (contohnya : cefotaxime, cefixime, cefepime), monobactam (contohnya aztreonam) dan karbapenem (contohnya imipenem, doripenem, meropenem).

Struktur kimia antibakteri lainnya adalah aminoglikosida dengan ciri khas cincin amino-siklohexanol dan gugus gula, contohnya gentamicin, amikasin, tobramisin. Selanjutnya makrolida dengan ciri khas makrolakton besar yang terdiri dari 14-16 atom karbon, contohnya eritromisin, klaritromisin dan azithromisin. Selain itu juga terdapat golongan tetrasiklin dengan contoh doksisiklin, minoksiklin, tigesiklin. Struktur kimia antibakteri lainnya juga ada fluoroquinolone dengan ciri khas modifikasi struktur asam nalidiksat dengan gugus fluoro.

Contoh golongan ini antara lain ciprofloksasin, levofloksasin dan moksifloksasin. Golongan antibakteri berdasarkan struktur kimia lainnya antara lain sulfonamid dan

trimetoprim contohnya kotrimoksazol dan golongan nitroimidazole dengan contoh metronidazole dan tinidazole.

Klasifikasi selanjutnya adalah berdasarkan target biologis atau mekanisme kerjanya. Klasifikasi ini berfokus pada struktur mikroba yang menjadi sasaran antimikroba. Pembagian klasifikasi berdasarkan mekanisme kerja antimikroba meliputi inhibitor dinding sel, perusak membran sel, inhibitor sintesis protein, inhibitor sintesis asam nukleat, inhibitor jalur metabolisme.

Untuk antijamur, klasifikasi sesuai dengan struktur kimia dibagi menjadi golongan poliena, azole, echinocandin, dan alilamina. Untuk golongan poliena ciri khasnya adalah terdapatnya rantai hidrokarbon dengan banyak ikatan rangkap, contoh dari golongan ini antara lain amphotericin B dan nystatin.³ Mekanisme golongan ini adalah dengan mengikat ergosterol sehingga sebabkan pori di membrane yang memicu kebocoran ion.

Untuk golongan azole, ciri khasnya adalah terdapatnya cincin azol yakni imidazole atau triazol. Contoh kelompok dengan cincin imidazole adalah ketokonazol, sedangkan triazol contohnya fluconazole, itraconazole dan voriconazole. Mekanisme kerja golongan ini adalah menghambat 14- α -demethylase yang menyebabkan sintesis ergosterol terhambat.

Untuk golongan echoncandin, ciri khasnya struktur lipopeptide siklik dengan contoh caspofungin, micafungin. Mekanisme kerja golongan ini adalah menghambat β -1,3-glukan sintase yang mengakibatkan dinding sel jamur terganggu. Untuk golongan terakhir antijamur adalah alilamina, contohnya terbinafine. Mekanisme kerja antijamur ini adalah dengan inhibisi squalene epoksidase dan menurunkan ergosterol.

Klasifikasi antivirus berdasar struktur kimia terdiri dari golongan nukleosida analog, inhibitor protease, inhibitor neuraminidase, inhibitor integrase dan entry. Contoh golongan nukleosida analog adalah asiklovir, ganciclovir, zidovudine. Mekanisme kerja golongan ini adalah analog nukleotida yang sebabkan inhibisi DNA/RNA polymerase virus.

Untuk golongan inhibitor protease yang contohnya adalah ritonavir dan lopinavir, mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat maturasi protein virus. Untuk golongan inhibitor neuraminidase contohnya adalah oseltamivir, mekanisme kerjanya adalah mencegah pelepasan virus dari sel inang. Golongan inhibitor integrase dan entry mekanisme kerjanya adalah dengan mencegah integrasi DNA virus ke genom host atau penetrasi virus ke sel. Contoh dari golongan ini adalah raltegravir (integrase), maraviroc (CCR5 antagonist).

Untuk kelompok antiparasit terdapat beberapa jenis, yakni golongan nitroimidazole contohnya metronidazole, antimalaria, benzimidazole dan avermectin. Untuk golongan nitroimidazole memiliki efek spektrum antiparasit terhadap giardia, trichomonas dan entamoeba. Untuk antimalaria terdiri dari golongan analog kuinolon contohnya kloroquin dan meflokuin serta golongan endoperoksidem contohnya artemisinin dan artesunate. Obat antimalaria tersebut bekerja meningkatkan reactive oxygen species dalam vakuola makanan plasmodium.

Untuk antiparasit lain golongan benzimidazole contohnya adalah albendazol, mebendazole, mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat polimerisasi tubulin yang menyebabkan gangguan absorpsi glukosa. Untuk golongan avermectin, contohnya ivermectin, mekanisme kerjanya adalah dengan aktivasi kanal Cl^- via glutamat yang menyebabkan paralisis dan kematian parasit.

Dalam bab ini juga akan fokus membahas lebih dalam dan secara sistematis mekanisme kerja antimikroba berdasarkan struktur atau jalur metabolik yang menjadi sasarannya, mencakup sintesis dinding sel, membran sel, sintesis protein, sintesis asam nukleat dan jalur metabolisme mikroba.

C. Inhibisi Sintesis Dinding Sel

Target kerja antimikroba dalam kelompok ini adalah pada peptidoglikan bakteri atau glukan jamur. Dinding sel adalah struktur penting yang melindungi mikroba dari tekanan

osmotik. Karena sel manusia tidak memiliki dinding sel, ini menjadi target ideal bagi antimikroba.

Untuk kelompok inhibitor dinding sel yang pertama contohnya golongan β -laktam contohnya antibiotika golongan penisilin, sefalosporin, karbapenem, dsb. Kelompok ini kerjanya menghambat transpeptidase *penicillin binding protein* (PBP) sehingga peptidoglikan tidak terbentuk dan tanpa cross-link, dinding sel menjadi lemah sehingga bakteri pecah karena terjadi lisis osmotik. Efek dari golongan ini sifatnya bakterisidal dan *time dependent*.

Untuk kelompok inhibitor dinding sel yang kedua adalah glikopeptida contohnya vankomisin dan teicoplanin. Cara kerja golongan ini adalah mengikat langsung pada terminal D-Ala-D-Ala dari prekursor peptidoglikan, menghambat baik transpeptidasi maupun transglukosilasi. Efek golongan ini kuat pada bakteri gram positif.

Untuk kelompok inhibitor dinding sel yang ketiga adalah antijamur echinocandin. Untuk golongan ini kerjanya adalah menghambat β -1,3-glukan sintase sehingga menyebabkan struktur dinding jamur rusak.

D. Perusak Membran Sel

Target kerja kelompok ini adalah fosfolipid dan sterol membran mikroba. Membran sel mempertahankan integritas dan gradien ion mikroorganisme. Disruptor membran bekerja seperti detergen selektif merusak membrane sel mikroorganisme tersebut. Golongan yang termasuk kelompok ini adalah golongan polimiksin, daptomisin, amphotericin B.

Polimiksin contohnya kolistin mekanisme kerjanya adalah merusak integritas membrane luar dengan interaksi elektrostatis dengan liposakarida bakteri gram negatif sehingga membentuk pori yang menyebabkan kebocoran ion dan pada akhirnya menyebabkan kematian cepat. Efek golongan ini bersifat bakterisidal dan sangat toksik, dan sering dicadangkan untuk bakteri multi drug resistant (MDR).

Daptomisin bekerja dengan mengikat membran Gram-positif kaya fosfatidilgliserol sehingga terjadi depolarisasi cepat. Untuk daptomisin juga bersifat bakterisidal untuk bakteri gram positif dan kurang aktif terhadap bakteri gram negatif.

Amfoterisin B adalah antijamur yang kerjanya mengikat ergosterol sehingga menyebabkan pori-pori di membran jamur dan kemudian terjadi kebocoran elektrolit. Efek dari golongan ini bersifat fungisidal dengan spektrum luas.

E. Inhibisi Sintesis Protein

Target kerja dari kelompok ini adalah pada ribosom prokariotik 70S yang berbeda dari ribosom eukariotik 80S. Pada bakteri terdapat ribosom 70S, terdiri dari subunit 30S dan 50S. Antimikroba bekerja dengan mengikat salah satu subunit, sehingga sintesis protein terganggu.

Untuk penghambat 30S diantaranya adalah golongan aminoglikosida, dan tetrasiklin. Untuk golongan aminoglikosida cara kerjanya adalah mengganggu pembacaan mRNA sehingga menyebabkan mistranslasi protein. Efek obat ini bersifat bakterisidal dan dosis terapinya bersifat *concentration dependent*. Untuk tetrasiklin bekerjanya adalah dengan mencegah tRNA masuk ke A-site. Sifat golongan tetrasiklin adalah bakteriostatik.

Untuk penghambat 50S contohnya adalah makrolida, kloramfenikol dan linezolid. Makrolida bekerja dengan cara menghambat translokasi atau elongasi peptide, kloramfenikol bekerja dengan menghambat enzim peptidil transferase, sedangkan linezolid bekerja dengan menghambat inisiasi kompleks ribosom. Secara garis besar golongan ini lebih bersifat bakteriostatik,

F. Inhibisi Sintesis Asam Nukleat

Pada kelompok ini kerja utamanya termasuk mengganggu enzim penting dalam replikasi dan transkripsi DNA/RNA. Kelompok antimikroba yang bekerja melakukan inhibisi sintesis asam nukleat antara lain golongan fluoroquinolone, rifampisin dan nitroimidazole.

Untuk fluoroquinolone mekanisme kerjanya adalah dengan cara menghambat DNA gyrase dan topoisomerase IV sehingga sebabkan gangguan superkoiling DNA yang kemudian menyebabkan replikasi DNA gagal. Efek golongan ini adalah bakterisidal dengan spektrum bakteri luas. Rifampisin bekerja mengikat β -subunit RNA polymerase sehingga sebabkan transkripsi gagal. Efek golongan ini bersifat bakterisidal terhadap Mycobacterium.

Untuk golongan nitroimidazole dengan contoh metronidazole. Cara kerja untuk golongan ini adalah diaktifkan dalam kondisi anaerob sehingga membentuk radikal bebas yang kemudian merusak DNA. Untuk sifat dari golongan ini bakterisidal terhadap anaerob dan protozoa.

G. Inhibisi Jalur Metabolik

Target kerja antimikroba kali ini adalah penghambat sintesis asam folat yang penting untuk sintesis DNA, RNA, dan protein. Bakteri tidak dapat mengambil asam folat dari luar, sehingga harus mensintesisnya sendiri. Kelompok ini terdiri dari golongan sulfonamid dan trimetropin. Sulfonamid bekerja sebagai inhibitor kompetitif asam para-aminobenzoat dan menghambat dihidropteroat sintase. Untuk trimetoprin bekerja dengan penghambat dihidrofolat reduktase yang menyebabkan terganggunya tahap akhir sintesis tetrahidrofolat. Kombinasi keduanya (cotrimoxazole) menghasilkan efek sinergis bakterisidal.

H. Penutup

Pemahaman tentang mekanisme kerja antimikroba merupakan fondasi penting dalam penatalaksanaan infeksi yang rasional dan efektif. Dalam era globalisasi dan resistensi antimikroba yang terus meningkat, pengetahuan ini menjadi semakin esensial, tidak hanya untuk memilih terapi yang optimal, tetapi juga dalam menjaga keberlanjutan efektivitas obat yang tersedia.

Melalui pembahasan sebelumnya, telah dijabarkan berbagai klasifikasi antimikroba berdasarkan spektrum aktivitas, struktur kimia, serta target biologis. Setiap golongan antimikroba memiliki mekanisme kerja spesifik yang menjadi kunci dalam menentukan keberhasilan terapi terhadap infeksi tertentu. Pemahaman ini harus senantiasa diselaraskan dengan prinsip-prinsip farmakologi klinis, mikrobiologi molekuler, serta data resistensi lokal dan global.

Antimikroba bukanlah senjata ajaib yang tanpa risiko. Penggunaan yang tidak bijak berkontribusi besar terhadap perkembangan resistensi, mengurangi efektivitas terapi, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu, pendekatan rasional dan berbasis bukti dalam penggunaan antimikroba—melalui prinsip *antimicrobial stewardship*—harus menjadi praktik klinis yang melekat pada setiap profesional medis, khususnya dalam bidang penyakit tropik dan infeksi. Semoga buku ini dapat menjadi referensi ringkas namun bermakna, yang tidak hanya meningkatkan pemahaman, tetapi juga mendorong refleksi kritis dalam menghadapi tantangan nyata di dunia klinis. Melalui pemahaman yang lebih dalam mengenai mekanisme kerja antimikroba, kita sebagai tenaga medis dapat berkontribusi aktif dalam menjaga keberlanjutan efektivitas terapi antimikroba bagi generasi mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Blaskovich MAT, Hansford KA, Butler MS, Jia Z, Mark AE, Cooper MA. Developments in Glycopeptide Antibiotics. *ACS Infect Dis*. Published online 2018. doi:10.1021/acsinfecdis.7b00258
- British Journal of Dermatology BJD A call for antifungal stewardship. Published online 2020:19387. doi:10.1111/bjd.19387
- Bush K, Bradford PA. Bush and Bradford - 2016 - β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors An Overview.pdf. *Cold Spring Harb Perspect Medicine*. 2016;(Table 1):22.
- Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901-912. doi:10.1016/S0092-8674(01)00286-0
- Crump A, Omura S. Ivermectin, "Wonder drug" from Japan: The human use perspective. *Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(2):13-28. doi:10.2183/pjab.87.13
- De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):695-747. doi:10.1128/CMR.00102-15
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: An update on metabolism, structure- cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):265- 279. doi:10.1093/jac/dkx351
- Hooper DC, A. JG. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance David. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139-148. doi:10.1111/nyas.12830.Mechanisms
- Horton J. Albendazole: A review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology*. 2000;121(SUPPL.). doi:10.1017/s0031182000007290
- Kemnic TR GP. HIV Antiretroviral Therapy. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>

- Leclercq R. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides : Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. 2002;34.
- Levy SB, Bonnie M. Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(12S):S122-S129. doi:10.1038/nm1145
- Moubareck CA. Polymyxins and bacterial membranes: A review of antibacterial activity and mechanisms of resistance. *Membranes* (Basel). 2020;10(8):1-30. doi:10.3390/membranes10080181
- Perfect JR. The antifungal pipeline: A reality check. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(9):603-616. doi:10.1038/nrd.2017.46
- Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Fridkin_-
_Chlenie_s_lista_na_urokakh_solfedzhio.pdf. 2003;47(8):2538-2544. doi:10.1128/AAC.47.8.2538
- Wilson DN. The A-Z of bacterial translation inhibitors. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2009;44(6):393-433. doi:10.3109/10409230903307311.

BAB 5 | SENYAWA ANTIMIKROBA ANTIFUNGI

Junie Suriawati, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Senyawa antimikroba antifungi adalah senyawa yang dapat menghambat atau membunuh pertumbuhan fungi yang menimbulkan infeksi pada manusia, hewan, dan tanaman sehingga berguna untuk mengobati infeksi fungi. Antifungi sendiri merupakan tipe antimikroba yang secara khusus diperuntukan untuk melawan infeksi **fungi/jamur**. Infeksi fungi ataupun mikosis pada manusia dapat menyerang berbagai bagian tubuh seperti kulit (misalnya kurap dan kutu air), kuku (onikomikosis), rambut, paru-paru, sistem saraf pusat atau bagian lainnya dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Infeksi fungi yang disebabkan oleh *Candida spesies*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spesies*, *Pneumocystis carinii*, dan *Histoplasma capsulatum* merupakan ancaman yang semakin meningkat bagi kesehatan manusia. Sekitar 30-50% populasi dunia meninggal karena infeksi fungi, terutama di daerah tropis, penggunaan antifungi yang berlebihan menyebabkan fungi patogen menjadi resisten terhadap obat. Pengembangan senyawa baru antifungi terus dilakukan untuk menanggulangi resistensi fungi.

Bab ini bertujuan untuk menjelaskan infeksi fungi, senyawa antimikroba antifungi, contoh senyawa antifungi dan spektrum aktivitasnya, resistensi antifungi, dan penemuan senyawa baru dari sumber alam.

B. Infeksi Fungi

Mikosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh fungi dan menyerang bagian tubuh manusia atau hewan.

1. Jenis Infeksi Fungi

Infeksi fungi dapat menyerang berbagai bagian tubuh dan memiliki berbagai nama tergantung pada lokasi infeksi (Gambar 5.1). Jenis infeksi fungi diantaranya (Gupte, 2015; Haerani and Zulkarnain, 2021; Husen *et al.*, 2023):

- a. Mikosis superfisial/infeksi fungi pada kulit biasa diketahui dengan dermatofitosis ada 3 (tiga), yaitu kurap, panu, dan kandidiasis. Kurap adalah infeksi fungi pada kulit yang dapat menyerang kulit tubuh (*Tinea corporis*), kulit kepala (*Tinea capitis*), kulit selangkangan (*Tinea cruris*), dan kulit kaki (*Tinea pedis*). Panu adalah infeksi fungi yang menyerang lapisan atas kulit, menyebabkan bercak putih atau coklat yang biasanya muncul di punggung, leher, dan lengan atas disebabkan oleh *Tinea versicolor*. Kandidiasis umum terjadi di area lembap seperti ketiak, selangkangan, dan sela jari yang disebabkan oleh fungi *Candida*.
- b. Infeksi fungi pada kuku menyebabkan perubahan warna, penebalan, dan kerapuhan kuku yang disebut dengan onikomikosis
- c. Infeksi fungi pada area lain:
 - 1) Kandidiasis, infeksi fungi *Candida* yang dapat menyerang mulut (sariawan), vagina, atau kulit.
 - 2) Kromoblastomikosis, infeksi kulit kronis yang disebabkan oleh fungi tertentu, jarang menyebar ke bagian tubuh lain.
 - 3) Eumycetoma, infeksi fungi yang mempengaruhi kaki, menyebabkan pembengkakan dan luka.
 - 4) *Pneumocystis pneumonia* (PCP), infeksi fungi yang dapat menyebabkan pneumonia pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah.

- 5) *Cryptococcus neoformans*, fungi yang dapat menyebabkan meningitis dan infeksi paru-paru.
- 6) Histoplasmosis, infeksi fungi yang dapat menyebabkan masalah paru-paru dan organ lain.



Gambar 5.1 Infeksi Fungi pada Kulit: A. Tinea capitis; B. Tinea Curis; C. Tinea incognito; D. Tinea corporis; E. Tinea faciei; F. Tinea corporis; G. Trichophyton mentagrophytes; H. Hyponychium
 Sumber : Chanyachailert, Leeyaphan and Bunyaratavej (2023)

2. Agen Penyebab Utama Infeksi Fungi

Infeksi fungi dapat disebabkan oleh berbagai spesies fungi patogen, baik yang bersifat oportunistik maupun primer. Agen utama penyebab infeksi fungi dapat dibagi menjadi tiga, yaitu dermatofita (*Trichophyton*, *Microsporum*),

non dermatofita (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Mucor*), ragi (*Candida*) (de Pauw, 2011; Kamil *et al.*, 2021).

Contoh beberapa agen penyebab utama infeksi fungi pada manusia antara lain *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, dan *Cryptococcus neoformans*. *Candida albicans* merupakan penyebab paling umum dari kandidiasis, yaitu infeksi yang dapat terjadi di mulut, saluran pencernaan, saluran kemih, dan pada kulit. Fungi ini tergolong flora normal tubuh, namun dapat menyebabkan infeksi ketika sistem imun melemah atau keseimbangan mikroorganisme terganggu (Arafa *et al.*, 2023). *Aspergillus fumigatus* adalah spesies fungi yang sering ditemukan di lingkungan dan dapat menyebabkan aspergilosis, terutama pada individu dengan gangguan sistem imun, seperti pasien transplantasi organ atau penderita kanker (Singh, Singh and Kumar, 2025). *Cryptococcus neoformans* merupakan fungi patogen yang dapat menyebabkan kriptokokosis, terutama pada pasien dengan HIV/AIDS; infeksi ini umumnya menyerang sistem saraf pusat dan dapat menyebabkan meningitis yang mengancam jiwa. Selain ketiga spesies tersebut, fungi lain seperti *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, dan *Pneumocystis jirovecii* juga menjadi perhatian medis karena kemampuannya menyebabkan infeksi sistemik yang serius. Identifikasi agen penyebab sangat penting untuk menentukan terapi antifungi yang tepat, mengingat masing-masing fungi memiliki sensitivitas obat yang berbeda-beda (Dao *et al.*, 2024).

3. Faktor-Faktor Risiko Infeksi Fungi

Faktor-faktor risiko seseorang dapat terinfeksi oleh fungi, diantaranya (Kamil *et al.*, 2021; Sofyan and Hikmah Buchair, 2022; Qanit and Nusadewiarti, 2023):

a. Faktor lingkungan dan gaya hidup

- 1) Fungi tumbuh subur di lingkungan yang hangat dan lembap seperti tinggal di daerah tropis atau sering berkeringat dapat meningkatkan risiko infeksi fungi.

- 2) Kurangnya menjaga kebersihan diri, seperti jarang mandi, tidak mengganti pakaian dalam secara teratur, dan tidak menjaga kebersihan kaki dapat menciptakan lingkungan yang ideal untuk pertumbuhan fungi.
- 3) Pakaian yang ketat, terutama yang tidak menyerap keringat dapat menciptakan lingkungan yang lembap dan hangat di sekitar kulit dapat menciptakan risiko infeksi fungi pada area tersebut.
- 4) Berjalan tanpa alas kaki di tempat umum yang lembap seperti kolam renang, sauna, atau kamar mandi umum dapat meningkatkan risiko infeksi fungi pada kaki.
- 5) Berbagi handuk, pakaian, atau peralatan mandi dengan orang lain yang memiliki infeksi fungi dapat meningkatkan risiko penularan.

b. Kondisi medis dan pengobatan

- 1) Penyakit kronis, contoh diabetes melitus menjadi faktor risiko penting karena dapat menyebabkan gangguan pada sistem imun dan sirkulasi, serta meningkatkan kadar gula darah yang mendukung pertumbuhan fungi.
- 2) Imunosupresi, baik yang disebabkan oleh penyakit seperti HIV/AIDS, kanker, atau akibat terapi medis seperti kemoterapi, transplantasi organ, dan penggunaan obat imunosupresan membuat penderitanya memiliki sistem kekebalan tubuh melemah sehingga lebih rentan terinfeksi fungi.
- 3) Penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang dapat meningkatkan risiko infeksi fungi, karena mengganggu keseimbangan mikrobiota normal tubuh dan memberi peluang bagi fungi patogen.

c. Faktor Lainnya

- 1) Bayi dan lansia memiliki sistem kekebalan tubuh yang belum atau sudah tidak sekuat orang dewasa, sehingga lebih rentan terhadap infeksi fungi.

- 2) Obesitas dapat menyebabkan lipatan kulit yang lembap dan hangat, menciptakan lingkungan yang ideal untuk pertumbuhan fungi.
- 3) Perubahan hormonal selama kehamilan dapat memengaruhi keseimbangan mikroorganisme di tubuh, sehingga meningkatkan risiko infeksi fungi pada vagina.
- 4) Cedera pada kulit dapat membuka pintu bagi fungi untuk masuk dan menyebabkan infeksi.

C. Senyawa Antimikroba Antifungi

Senyawa antimikroba antifungi dapat digunakan untuk mengatasi infeksi fungi pada manusia, hewan, dan tanaman.

1. Klasifikasi Berdasarkan Sumber

a. Senyawa Alami

Indonesia memiliki sumber keanekaragaman hayati, dimana sumber ini dapat berfungsi sebagai senyawa antifungi, seperti tanaman yang mengandung senyawa metabolit sekunder dan mikroorganisme. Senyawa metabolit sekunder tanaman dapat diperoleh dari bagian daun, batang, akar, buah, atau biji. Senyawa metabolit sekunder yang berfungsi sebagai antifungi diantaranya fenolik, alkaloid, flavonoid, saponin, tanin (Nasrul and Chatri, 2024).

Mekanisme kerja fenol dengan menghambat dinding sel fungi, dimana kadar fenol yang rendah akan mendenaturasi protein dan kadar tinggi terjadi koagulasi protein sehingga sel akan mati (Nasrul and Chatri, 2024). Alkaloid bekerja dengan menghambat penyusunan peptidoglikan pada sel fungi sehingga proses pembentukan dinding sel terhambat dan sel fungi akan mati serta menghambat esterase DNA dan RNA polymerase (Maisarah, Chatri and Advinda, 2023). Senyawa genistein pada flavonoid dapat menghambat pembelahan sel fungi (Nasrul and Chatri, 2024). Saponin sebagai agen antifungi bekerja dengan melibatkan

degradasi membran sterol, dimana menyebabkan peningkatan permeabilitas, kemudian menyebabkan pembengkakan dan pecahnya sel yang berujung pada kematian sel (Yulia *et al.*, 2023). Tanin bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel fungi (Hersila *et al.*, 2023)

Mikroorganisme yang dapat menghasilkan senyawa antifungi diantaranya bakteri dan fungi. Aktinomisetes merupakan kelompok bakteri, contoh *Streptomyces* yang menghasilkan senyawa antifungi yang mampu menghambat pertumbuhan atau bahkan membunuh *Candida albicans* (Akbar, Ryandini and Kusharyati, 2017). Isolat *Streptomyces* yang diisolasi dari Rizosfer rumput belulang (*Eleusine indica*) dapat menghambat pertumbuhan fungi *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus*, dan *Candida albicans* (Ambarwati *et al.*, 2016).

b. Senyawa Sintetik dan Semi Sintetik

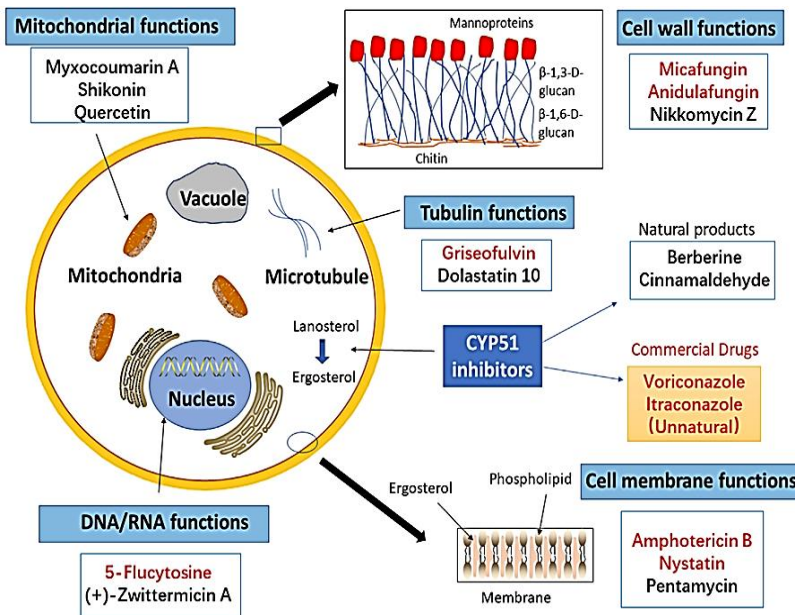
Senyawa antifungi sintetik adalah obat yang diproduksi melalui proses kimia di laboratorium. Senyawa ini memiliki berbagai mekanisme aksi untuk melawan infeksi fungi (Mosallam, Albash and Abdelbari, 2022), termasuk:

- 1) Azol, seperti clotrimazole, miconazole, ketoconazole, itraconazole, dan fluconazole, bekerja dengan menghambat sintesis ergosterol.
- 2) Allilamin, contohnya terbinafine dan naftifine, bekerja menghambat biosintesis ergosterol.
- 3) Echinocandin, seperti caspofungin dan anidulafungin menghambat sintesis beta-glukan, komponen lain dari dinding sel fungi.
- 4) Flucytosine, obat ini bekerja dengan menghambat sintesis DNA dan RNA fungi.
- 5) Griseofulvin, bekerja dengan mengganggu pembentukan mikrotubulus, untuk pembelahan sel fungi.

Senyawa antifungi semi-sintetik adalah senyawa yang dimodifikasi secara kimia dari senyawa alami. Potensi keunggulannya, seperti efektivitas yang lebih baik atau efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa alami atau sintetik murni. Contohnya adalah beberapa turunan dari antibiotik alami yang dimodifikasi untuk meningkatkan aktivitas antifungi.

2. Klasifikasi Berdasarkan Mekanisme Kerja

Senyawa antifungi dapat menghambat atau membunuh fungi seperti terlihat pada Gambar 5.2. Beberapa target yang diketahui: polimer dinding sel (glukan, kitin), membran sel (biosintesis ergosterol), sintesis asam nukleat dan protein (topisomerase, nuklease, faktor elongasi, miristilasi), dan jalur transduksi sinyal (protein kinase dan protein fosfatase) (Su, Han and Huang, 2018; Zhang *et al.*, 2023).



Gambar 5.2 Mekanisme Kerja Senyawa Antifungi
(Zhang *et al.*, 2023)

a. Inhibitor sintesis dinding sel fungi

Komposisi dinding sel fungi pada setiap spesies berbeda, namun umumnya memiliki komponen polimer, yaitu: glukukan dan kitin. Glukukan merupakan polisakarida yang terdiri dari monomer glukosa yang dihubungkan oleh ikatan β -1,3 atau β -1,6. Sebagai contoh echinocandin bekerja dengan menghambat enzim β -1,3 D-glukan sintase secara nonkompetitif. Artinya tidak bersaing dengan substrat alami (UDP-glukosa) untuk berikatan pada sisi aktif enzim, tetapi berikatan pada sisi lain enzim dan mengubah bentuknya sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik. Karena β -1,3 D-glukan sintase dihambat, pembentukan β -1,3 D-glukan terganggu. Hal ini mengakibatkan dinding sel fungi menjadi lemah dan tidak stabil. Dinding sel yang tidak stabil tidak dapat menahan tekanan osmotik internal sel fungi. Sel fungi akan menyerap air, membengkak, dan akhirnya pecah/lisis. Proses lisis sel menyebabkan kematian sel fungi, sehingga senyawa antifungi efektif dalam mengobati infeksi fungi (Su, Han and Huang, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

Kitin merupakan polisakarida, yaitu polimer besar yang terdiri dari subunit gula yang disebut N-asetil-D-glukosamin yang terikat bersama ikatan β -(1,4)-glukosida atau asam uridin difosfat-N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc) adalah bahan dasar untuk pembentukan kitin, komponen utama dinding sel fungi. Sebagai contoh nikomisin bekerja dengan menghambat enzim yang terlibat dalam sintesis UDP-GlcNAc, yaitu UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase. Dengan menghalangi pembentukan UDP-GlcNAc, nikomisin mencegah pembentukan kitin dan dengan demikian dinding sel fungi tidak dapat terbentuk dengan benar, yang akhirnya dapat menyebabkan kematian sel fungi (Su, Han and Huang, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

b. Inhibitor sintesis membran sel

Senyawa antifungi seperti amfoterisin B akan berikatan dengan ergosterol, komponen sterol utama dalam membran sel. Ikatan ini menyebabkan pembentukan saluran atau pori-pori dalam membran, yang memungkinkan keluarnya komponen seluler penting dan masuknya ion-ion, mengganggu keseimbangan seluler dan menyebabkan kematian sel. Selain itu, beberapa antifungi dapat berinteraksi dengan fosfolipid dalam membran sel fungi, menyebabkan gangguan pada struktur dan fungsi membran. Interaksi ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membran, perubahan bentuk membran, dan akhirnya kerusakan membran. Beberapa senyawa seperti saponin dan alkaloid dapat berinteraksi langsung dengan lipid penyusun membran sel fungi, menyebabkan gangguan struktural dan perubahan fluiditas membran. Gangguan ini menyebabkan membran menjadi bocor, tidak stabil, dan kehilangan fungsinya (Su, Han and Huang, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

c. Inhibitor mitosis atau sintesis protein

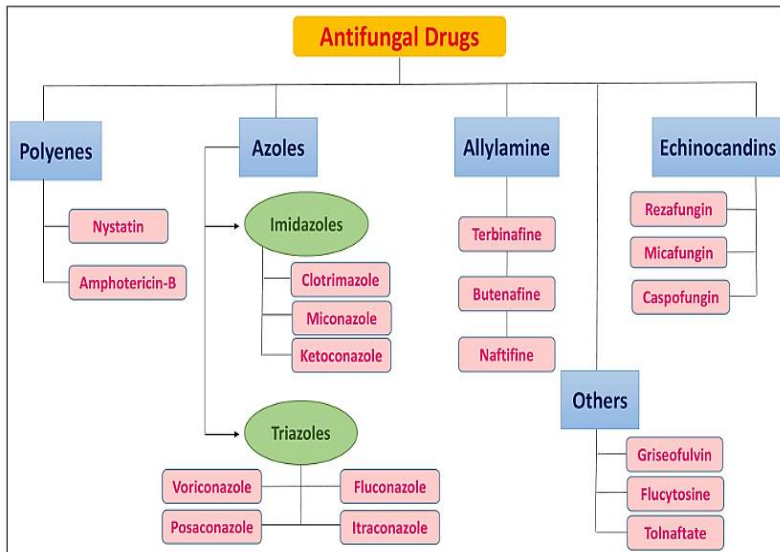
Enzim lanosterol 14-alfa-demetilase berperan dalam mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Antifungi seperti golongan azol (misalnya, ketoconazole, fluconazole) bekerja dengan menghambat enzim lanosterol 14-alfa-demetilase. Penghambatan sintesis ergosterol tersebut menyebabkan membran sel fungi menjadi tidak stabil dan permeabel, sehingga memungkinkan keluarnya komponen sel dan akhirnya menyebabkan kematian sel. Senyawa antifungi seperti 5-fluorocytosine dapat diubah menjadi 5-fluorouracil dalam sel fungi, dan menjadi antimetabolit yang mengganggu sintesis DNA dan RNA (Su, Han and Huang, 2018; Zhang *et al.*, 2023).

d. Target spesifik terhadap enzim fungi

Senyawa antifungi dapat menargetkan enzim tertentu yang berperan dalam jalur metabolisme fungi. Penghambatan enzim-enzim ini dapat mengganggu metabolisme esensial fungi dan menghambat pertumbuhannya.

D. Contoh Senyawa Antifungi dan Spektrum Aktivitasnya

Senyawa antifungi berdasarkan struktur kimia maka dibagi menjadi poliena, azol, allilamin, echinocandin, dan lainnya (Gambar 5.3.) (Mosallam, Albash and Abdelbari, 2022). Senyawa antifungi dapat dibagi dua berdasarkan spektrum aktivitasnya, yaitu: 1) spektrum luas, artinya dapat melawan berbagai jenis fungi seperti flukonazol; 2) Spektrum sempit, artinya lebih efektif terhadap jenis fungi tertentu, contoh nystatin yang digunakan untuk infeksi *Candida* pada kulit, mulut, dan saluran pencernaan.



Gambar 5.3 Klasifikasi Obat Antifungi
(Mosallam, Albash and Abdelbari, 2022)

Berikut contoh senyawa antifungi:

1. Amfoterisin B

Amfoterisin B adalah obat antifungi spektrum luas. Amfoterisin B berikatan dengan ergosterol dari membran sel fungi. Ikatan ini menyebabkan gangguan pada permeabilitas membran sel fungi, sehingga menyebabkan kebocoran komponen sel dan akhirnya kematian sel fungi. Amfoterisin B aktif terhadap fungi patogen seperti *Aspergillus species*, *Candida species*, *Cryptococcus species*, *Mucorales species*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, dan *Histoplasma capsulatum*. Konsumsi obat ini menyebabkan efek samping terhadap ginjal dan keseimbangan elektrolit, sehingga perlu pemantauan ketat selama terapi (Obayes AL-Khikani, 2020).

2. Flukonazol

Flukonazol merupakan antifungi triazol, digunakan untuk pengobatan infeksi fungi yang disebabkan oleh *Candida* dan *Cryptococcus neoformans*. Pengobatan yang diberikan seperti kandidiasis oral (sariawan), kandidiasis vulvovaginal (infeksi fungi pada vagina), kandidiasis esofagus, dan kandidiasis sistemik (infeksi fungi yang menyebar ke seluruh tubuh), serta kriptokokosis yang menyerang paru-paru dan otak. Mekanisme kerja flukonazol menghambat lanosterol 14 α -demethylase pada fungi yang berperan dalam sintesis ergosterol, akibatnya sel fungi menjadi tidak stabil dan akhirnya sel fungi mati. Efek samping yang umum terjadi saat menggunakan flukonazol meliputi mual, sakit perut, diare, sakit kepala, ruam kulit (Almuhtarihan *et al.*, 2019).

3. Terbinafin

Terbinafine adalah antifungal allilamin, digunakan untuk pengobatan lini pertama untuk dermatofitosis. Terbinafine menghambat proses squalene epoxidase dan enzim ini bertanggung jawab terhadap sintesis ergosterol membran sel fungi. Selain itu, terbinafine mengurangi

ergosterol, sehingga melemahkan dinding sel fungi (Wahyu *et al.*, 2023).

4. Rezafungin

Rezafungin adalah obat antifungi golongan echinocandin yang digunakan untuk mengobati kandidemia (infeksi fungi dalam darah) dan kandidiasis invasif, terutama pada pasien dengan pilihan pengobatan terbatas atau tidak ada sama sekali. Rezafungin memiliki keunggulan karena penetrasi jaringannya yang baik, profil farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) yang menguntungkan, dan profil keamanan yang baik. Rezafungin dapat diberikan sekali seminggu, untuk infeksi yang sulit diobati. Mekanisme kerja obat ini dengan cara mengganggu produksi molekul yang disebut (1,3)- β -D-glukan, yang memperkuat dinding sel fungi sehingga sel fungi menjadi rapuh dan akhirnya sel tersebut mati (Forrister, McCarty and Pappas, 2025).

E. Resistensi Antifungi

Kemampuan fungi untuk bertahan hidup dan berkembang biak walaupun sudah ada obat antifungi yang seharusnya membunuh atau menghambat pertumbuhannya disebut dengan resistensi antifungi. Kondisi ini menjadi masalah kesehatan global karena dapat mempersulit pengobatan infeksi fungi, terutama pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. Penyebab resistensi antifungi:

1. Mutasi genetik, fungi dapat mengalami mutasi pada gen yang mengkode protein target obat antifungi atau pada jalur metabolisme yang terlibat dalam aksi obat;
2. Penggunaan obat yang tidak tepat, penggunaan antifungi yang berlebihan atau tidak sesuai dosis dapat memicu resistensi;
3. Perkembangan alami, resistensi juga dapat berkembang secara alami pada fungi sebagai bagian dari evolusi mereka;
4. Faktor lingkungan, perubahan iklim dan lingkungan yang hangat dapat mempengaruhi penyebaran dan adaptasi fungi, termasuk resistensinya terhadap obat.

Jenis resistensi antifungi ada dua, yaitu 1) resistensi primer dimana fungi sudah resisten sejak awal terhadap obat antifungi tertentu dan 2) resistensi sekunder dimana fungi awalnya peka terhadap obat, tetapi kemudian mengembangkan resistensi setelah terpapar obat tersebut.

Mekanisme resistensi antifungi dapat terjadi melalui (Singh *et al.*, 2022):

- 1. Perubahan pada target obat, ekspresi berlebihan gen target:** beberapa fungi meningkatkan produksi protein target untuk mengimbangi efek obat. Misalnya, *Candida albicans* dapat meningkatkan ekspresi gen CDR1 dan CDR2 yang mengkode protein pompa efluks, sehingga mengurangi konsentrasi obat di dalam sel.
- 2. Peningkatan mekanisme detoksifikasi dengan pompa efluks:** Fungi dapat mengembangkan mekanisme untuk mengeluarkan obat dari dalam sel menggunakan protein transporter yang dikenal sebagai pompa efluks. Peningkatan ekspresi gen yang mengkode pompa efluks dapat menyebabkan penurunan konsentrasi obat di dalam sel dan mengurangi efektivitasnya.
- 3. Perubahan jalur metabolisme:** fungi dapat mengubah jalur metabolisme untuk menghindari efek obat. Contohnya, perubahan jalur sintesis ergosterol dapat mengurangi sensitivitas terhadap obat-obatan yang menargetkan ergosterol, seperti amfoterisin B.
- 4. Perubahan dinding sel:** fungi dapat mengubah komposisi dinding sel untuk mengurangi penetrasi obat atau mengganggu interaksi obat dengan targetnya.

F. Penemuan Senyawa Baru dari Sumber Alam

Inovasi senyawa antifungi sangat penting untuk mengatasi masalah resistensi fungi terhadap obat-obatan yang ada serta untuk mengembangkan obat-obatan baru yang lebih efektif dan aman. Ada dua pendekatan inovasi untuk memperoleh senyawa baru, yaitu 1) skrining bahan alam, membantu menemukan senyawa baru dengan aktivitas

antifungi dan 2) modifikasi struktur senyawa bertujuan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan senyawa yang sudah ada. Kedua pendekatan ini dapat menghasilkan senyawa antifungi baru yang lebih efektif dan aman untuk mengatasi masalah infeksi fungi (Gündel *et al.*, 2020; Istiqomah and Fatikasari, 2023).

Contoh penelitian inovasi senyawa baru antifungi sebagai berikut: Kajian *in silico* daun sungkai (*Peronema canescens*) dalam menghambat enzim lanosterol 14- α demethylase fungi *Candida albicans* (Istiqomah and Fatikasari, 2023), Evaluasi aktivitas antifungi hidrogel ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap *Candida albicans* pada mencit (*Mus musculus*) (Anugrah *et al.*, 2024), dan *In vivo* antifungal activity of nanoemulsions containing eucalyptus or lemongrass essential oils in murine model of vulvovaginal candidiasis (Gündel *et al.*, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, R.A., Ryandini, D. and Kusharyati, D.F. (2017) "Potensi Aktinomisetes Asal Tanah Perakaran Mangrove Segara Anakan Cilacap Sebagai Penghasil Antifungi Terhadap Yeast Patogen *Candida albicans*," *Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 2, pp. 39–44. doi:10.22146/jtbb.26554.
- Almuhtarihan, I.F. *et al.* (2019) "Studi Penggunaan Flukonazol pada Pasien HIV/AIDS dengan Infeksi Oportunistik Fungi," *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(4), pp. 216–224. doi:10.24123/mpi.v2i4.1882.
- Ambarwati *et al.* (2016) "Review of Aktivitas Antifungi Isolat *Streptomyces* yang Diisolasi dari Rizosfer Rumput Belulang (*Eleusine indica*).pdf," *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2), pp. 221–228.
- Anugrah, A.M.R. *et al.* (2024) "Evaluasi Aktivitas Antifungi Hidrogel Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap *Candida albicans* pada Mencit (*Mus musculus*)," *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), pp. 688–696. doi:10.35311/jmpi.v10i2.699.
- Arafa, S.H. *et al.* (2023) "Candida Diagnostic Techniques: A Review," *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 9, pp. 360–377. doi:10.1007/s43994-023-00049-2.
- Chanyachailert, P., Leeyaphan, C. and Bunyaratavej, S. (2023) "Cutaneous Fungal Infections Caused by Dermatophytes and Non-Dermatophytes: An Updated Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Presentations, and Diagnostic Testing," *Journal of Fungi*, 9, pp. 1–19. doi:10.3390/jof9060669.
- Dao, A. *et al.* (2024) "Cryptococcosis – A Systematic Review to Inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List," *Medical Mycology*, 62, pp. 1–24.

- de Pauw, B.E. (2011) "What are Fungal Infections?," *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 3(1). doi:10.4084/MJHID.2011.001.
- Forrister, N.M., McCarty, T.P. and Pappas, P.G. (2025) "New Perspectives on Antimicrobial Agents: Rezafungin," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(1), pp. 1-7. doi:10.1128/aac.00646-23.
- Gündel, S. da S. *et al.* (2020) "In Vivo Antifungal Activity of Nanoemulsions Containing Eucalyptus or Lemongrass Essential Oils in Murine Model of Vulvovaginal Candidiasis," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, pp. 1-5. doi:10.1016/j.jddst.2020.101762.
- Gupte, S. (2015) "A Review on Emerging Fungal Infections and Their Significance," *Journal of Bacteriology & Mycology: Open Access*, 1(2), pp. 39-41. doi:10.15406/jbmoa.2015.01.00009.
- Haerani and Zulkarnain (2021) "Review: Tinea pedis," *Journal UIN Alaudin*, pp. 59-64. Available at: <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>.
- Hersila, N. *et al.* (2023) "Senyawa Metabolit Sekunder (Tanin) pada Tanaman Sebagai Antifungi," *Jurnal Embrio*, 15(1), pp. 16-22.
- Husen, F. *et al.* (2023) "Fungi Non-Dermatofita Pada Kuku Jari Tangan (Finger Nails) Penyebab Onikomikosis," *Jurnal Bina Cipta Husada: urnal Kesehatan Dan Science*, 19(1), pp. 77-87.
- Istiqomah, N. and Fatikasari, S. (2023) "Kajian in Silico Daun Sungkai (*Peronema canescens*) dalam Menghambat Enzim lanosterol 14- α demethylase Fungi *Candida albicans*," *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(1), pp. 131-142. doi:10.37311/ijpe.v3i1.19135.
- Kamil *et al.* (2021) "Studi Literature Agen dan Faktor Risiko Penyebab Tinea unguium Pada Infeksi Kuku Kaki Petani," *Jurnal Teknologi Laboratorium Medik Borneo*, 1(1), pp. 34-41.

- Maisarah, M., Chatri, M. and Advinda, L. (2023) "Karakteristik dan Fungsi Senyawa Alkaloid sebagai Antifungi pada Tumbuhan," *Jurnal Serambi Biologi*, 8(2), pp. 231–236.
- Mosallam, S., Albash, R. and Abdelbari, M.A. (2022) "Advanced Vesicular Systems for Antifungal Drug Delivery," *AAPS PharmSciTech*, 23, pp. 1–11. doi:10.1208/s12249-022-02357-y.
- Nasrul, P.I. and Chatri, M. (2024) "Peranan Metabolit Sekunder sebagai Antifungi," *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 8(1), pp. 15832–15844.
- Obayes AL-Khikani, F.H. (2020) "Amphotericin B, the Wonder of Today's Pharmacology Science: Persisting Usage for More Than Seven Decades," *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 6(3), pp. 173–180. doi:10.18502/pbr.v6i3.4643.
- Qanit, I. and Nusadewiarti, A. (2023) "Penatalaksanaan pada Pasien Laki-Laki Usia 50 Tahun dengan Tinea Pedis melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga," *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 6(1), pp. 435–448. doi:10.37287/jppp.v6i1.2194.
- Singh, A., Singh, J. and Kumar, S. (2025) "Aspergillosis: A Comprehensive Review of Pathogenesis , Drug Resistance , and Emerging Therapeutics," *Journal of Food and Drug Analysis*, 33(2), pp. 1–23.
- Singh, M. *et al.* (2022) "Antifungal Agents: a Comprehensive Review of Mechanisms and Applications," *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*, 29(04), pp. 1343–1358. doi:10.53555/jptcp.v29i04.4351.
- Sofyan, A. and Hikmah Buchair, N. (2022) "Penyakit Kulit dan Kelamin Akibat Infeksi Fungi Di Poliklinik RSUD Undata Palu Tahun 2013-2021," *Journal Kesehatan Masyarakat*, 13(2), pp. 384–392. Available at: <http://jurnal.fkm.untad.ac.id/index.php/preventif>.
- Su, H., Han, L. and Huang, X. (2018) "Potential Targets for the Development of New Antifungal Drugs," *The Journal of Antibiotics*, 71, pp. 978–991. doi:10.1038/s41429-018-0100-9.

- Wahyu, F.F. *et al.* (2023) "Resistensi Anti Fungi pada Dermatofitosis : Review Literatur," *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 10(5), pp. 921-929.
- Yulia, R. *et al.* (2023) "Senyawa Saponin sebagai Antifungi Terhadap Patogen Tumbuhan," *Serambi Biologi*, 8(2), pp. 162-169.
- Zhang, C.W. *et al.* (2023) "Antifungal Natural Products and Their Derivatives: A Review of Their Activity and Mechanism of Actions," *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 7, pp. 1-37. doi:10.1016/j.prmcm.2023.100262.

BAB 6

SENYAWA ANTIMIKROBA ANTIVIRUS

apt. Hamdayani L.A, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Mikroorganisme adalah makhluk hidup yang sangat kecil, tidak dapat dilihat dengan mata telanjang, dan hidup di berbagai tempat seperti tanah, air, serta dalam tubuh makhluk hidup. Beberapa jenis mikroorganisme memiliki peran penting dalam menghasilkan senyawa bioaktif, termasuk senyawa antimikroba. Senyawa ini mampu menghambat pertumbuhan atau merusak mikroorganisme lainnya. Senyawa antimikroba ini telah digunakan secara luas dalam bidang medis, pertanian, dan industri makanan (Demain, 2009).

Antimikroba sering kali berasal dari mikroorganisme seperti bakteri dan jamur. Salah satu contoh adalah genus *Streptomyces* yang mampu memproduksi lebih dari dua pertiga antibiotik alami yang telah dijual secara komersial, seperti streptomisin, tetrasilin, dan kloramfenikol (Berdy, 2012). Mikroorganisme lain seperti *Bacillus* dan *Penicillium* juga memiliki kemampuan besar dalam menghasilkan metabolit sekunder yang memiliki sifat antimikroba yang kuat (Newman, D.J., and Cragg, 2020).

Karena tingkat resistensi terhadap antibiotik sintetis semakin tinggi, eksplorasi mikroorganisme sebagai sumber alternatif senyawa antimikroba menjadi sangat penting. Resistensi ini mengurangi efektivitas pengobatan pada berbagai

jenis infeksi, sehingga perlu dicari agen antimikroba yang lebih efektif dan ramah lingkungan (Ventola, 2015).

B. Definisi Antimikroba Antivirus

Antimikroba adalah zat yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme, seperti bakteri, jamur, dan virus. Antivirus adalah jenis antimikroba khusus yang digunakan untuk melawan infeksi virus. Cara kerjanya adalah dengan mengganggu proses replikasi virus atau menghentikan aktivitas protein virus yang penting bagi kehidupannya (De Clercq, E., and Li, 2016).

Antibiotik biasanya bekerja dengan menyerang struktur sel bakteri, tetapi antivirus bekerja secara spesifik pada tahapan tertentu dalam siklus hidup virus, seperti proses penempelan, masuk ke dalam sel, mereplikasi gen, atau pembentukan partikel virus (Khan, S., *et al.*, 2021). Salah satu contoh antivirus yang berhasil dibuat adalah asiklovir, yang digunakan untuk menyembuhkan infeksi virus herpes. Obat ini bekerja dengan cara menghambat penyebaran DNA virus secara terarah, tanpa merusak DNA sel sehat (Whitley, R.J., and Roizman, 2001). Beberapa puluhan tahun terakhir, penelitian tentang senyawa antivirus yang berasal dari sumber alami, seperti mikroorganisme, tanaman obat, dan produk laut, semakin berkembang pesat sebagai upaya mengatasi masalah infeksi virus yang tahan terhadap obat (Huang, C., *et al.*, 2020).

C. Penggolongan Senyawa Antimikroba Antivirus

Senyawa antimikroba antivirus merupakan agen yang dapat menghambat atau menghentikan replikasi virus dalam tubuh inang. Senyawa ini dapat digolongkan berdasarkan beberapa aspek, yaitu asal usul senyawa, struktur kimia, dan mekanisme kerjanya terhadap virus.

1. Berdasarkan Asal Usul Senyawa

a. Senyawa Alami

Banyak senyawa dari sumber alam (tumbuhan, mikroorganisme, dan laut) menunjukkan aktivitas antivirus. Senyawa ini banyak diteliti karena cenderung lebih aman dan memiliki efek samping yang lebih ringan.

Contoh:

- 1) Flavonoid dari tanaman yang mengandung kuersetin dan kaemferol. Kuersetin dan kaemferil adalah senyawa flavonoid yang termasuk dalam subkelas flavonol. Flavonoid banyak terdapat pada berbagai buah, sayuran, daun, dan biji (bawang merah, apel, brokoli, anggur, dan teh). Kaemferol banyak ditemukan dalam berbagai tumbuhan seperti teh, brokoli, kol, stroberi, tomat, anggur, dan tanaman obat lainnya. Secara kimia, kaemferol memiliki nama IUPAC: 3,5,7-trihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on, dan memiliki empat gugus hidroksil (-OH) yang memberikan aktivitas biologisnya.
- 2) Polisakarida sulfat dari alga yang mengandung karagenan dan fucoidan. Karagenan adalah polisakarida sulfat yang diperoleh dari alga merah (famili *Rhodophyceae*), seperti *Eucheuma spinosum* dan *Chondrus crispus*. Karagenan tersusun terutama dari unit galaktosa dan 3,6-anhidrogalaktosa, dengan gugus sulfat di berbagai posisi. Fucoidan adalah polisakarida sulfat kompleks yang terutama ditemukan pada dinding sel alga coklat (*Phaeophyceae*), seperti *Fucus vesiculosus*, *Laminaria*, dan *Undaria pinnatifida*. Fucoidan tersusun terutama dari fukosa (fucose) yang disulfatkan, serta gula lain dalam jumlah kecil.
- 3) Alkaloid dari tumbuhan yang mengandung berberin dan lyocine. Berberin adalah senyawa alkaloid isoquinolin yang ditemukan dalam berbagai tanaman obat, terutama dari famili *Berberidaceae* dan

Ranunculaceae, seperti *Berberis vulgaris* (barberry), *Coptis chinensis* (goldthread), dan *Hydrastis canadensis* (goldenseal).

b. Senyawa Sintetik

Merupakan senyawa hasil sintesis kimia yang umumnya dikembangkan dari struktur senyawa alami yang dimodifikasi untuk meningkatkan efektivitas dan stabilitasnya.

Contoh:

- 1) Asiklovir yang bekerja dengan menghambat DNA polymerase virus herpes simplex
- 2) Oseltamivir dan zanamivir yang digunakan untuk mengobati influenza A dan B
- 3) Remdesivir (anti SARS-CoV-2)

2. Berdasarkan Struktur Kimia

a. Flavonoid

Senyawa fenolik dengan struktur cincin aromatik dan gugus hidroksil. Bersifat antioksidan dan antivirus.

Contoh:

- 1) Luteolin adalah senyawa flavonoid yang termasuk dalam subkelas flavon, ditemukan secara alami dalam berbagai buah, sayuran, dan tanaman obat seperti seledri, *thyme*, paprika, dan *chamomile*.
- 2) Apigenin adalah flavonoid alami lain dari golongan flavon, banyak ditemukan dalam peterseli, *chamomile*, seledri, dan jeruk.

b. Terpenoid

Senyawa hidrokarbon isoprenoid yang dapat mengganggu membran virus.

Contoh:

- 1) Betulinic acid adalah senyawa triterpenoid pentasiklik yang ditemukan secara alami dalam berbagai tumbuhan, terutama pada kulit pohon birch putih (*Betula* spp.).

- 2) Glycyrrhizin atau *glycyrrhizic acid* adalah senyawa saponin triterpenoid utama yang ditemukan dalam akar licorice (*Glycyrrhiza glabra*).

c. Alkaloid

Mengandung nitrogen, banyak bersifat basa dan dapat mengganggu enzim virus.

Contoh:

- 1) Berberin adalah senyawa alkaloid isoquinolin berwarna kuning terang yang ditemukan secara alami dalam berbagai tanaman, terutama dari famili *Berberidaceae*, seperti *Berberis vulgaris* (barberry), *Coptis chinensis*, dan *Hydrastis canadensis*.
- 2) Lycorine adalah senyawa alkaloid Amaryllidaceae yang ditemukan terutama pada tanaman berbunga seperti *Lycoris radiata* (bunga laba-laba merah), *Narcissus* spp., dan *Clivia* spp.

d. Polisakarida dan Derivat

Senyawa berbasis gula yang mampu menghambat adsorpsi atau penetrasi virus.

Contoh:

- 1) Karagenan diekstraksi dari alga merah (*Rhodophyta*), terutama dari spesies seperti *Kappaphycus alvarezii* dan *Eucheuma denticulatum*. Senyawa ini terdiri dari rantai berulang galaktosa dan 3,6-anhidrogalaktosa, dengan gugus sulfat pada berbagai posisi.
- 2) Focoidan banyak ditemukan dalam alga coklat (*Phaeophyceae*), seperti *Fucus vesiculosus*, *Undaria pinnatifida*, dan *Laminaria*. Fucoidan terutama tersusun atas fukosa (fucose) yang disulfatkan, dan dapat mengandung monosakarida lain seperti glukosa, galaktosa, dan asam uronat.

e. Protein dan Peptida Bioaktif

Peptida antimikroba (AMPs) atau interferon yang memiliki aktivitas imunomodulator.

Contoh:

- 1) Defensin adalah peptida antimikroba yang merupakan bagian dari sistem imun bawaan. Molekul ini berfungsi sebagai garis pertahanan pertama terhadap infeksi mikroorganisme.
- 2) Interferon- α adalah bagian dari kelompok sitokin tipe I, diproduksi terutama oleh sel imun (seperti sel dendritik dan makrofag) sebagai respon terhadap infeksi virus.

3. Berdasarkan Mekanisme Kerja

a. Inhibitor Penetrasi Virus

Mencegah virus masuk ke dalam sel inang.

Contoh:

Enfuvirtide (menghambat fusi HIV ke membran sel)

b. Inhibitor Replikasi Genom Virus

Menghambat DNA/RNA polymerase yang digunakan virus untuk replikasi.

Contoh:

- 1) Acyclovir (anti-HSV)
- 2) Remdesivir (anti-SARS-CoV-2).

c. Inhibitor Pemrosesan Protein Virus

Menarget protease virus sehingga virus tidak matang secara fungsional.

Contoh:

- 1) Ritonavir
- 2) Lopinavir

d. Inhibitor Pelepasan Virus

Menghambat pelepasan partikel virus baru dari sel inang.

Contoh:

Oseltamivir (menghambat neuraminidase pada virus influenza)

e. Imunomodulator

Menstimulasi sistem imun tubuh untuk melawan infeksi virus.

Contoh:

- 1) Interferon- α
- 2) β -glukan.

D. Senyawa Antimikroba Antivirus

Senyawa antimikroba antivirus adalah senyawa bioaktif yang dapat menghambat replikasi virus atau mencegah siklus infeksi virus di dalam tubuh inang. Senyawa ini bisa berasal dari sintesis kimia, produk alami dari mikroorganisme, tanaman obat, atau organisme laut. Perkembangan resistensi virus terhadap obat antivirus tertentu mendorong eksplorasi berbagai sumber senyawa antivirus baru, terutama dari alam (De Clercq, E., and Li, 2016).

Berikut adalah beberapa contoh senyawa antimikroba antivirus berdasarkan asal dan mekanisme kerjanya:

1. Senyawa Sintetik

a. Asiklovir

Analog nukleosida yang digunakan untuk mengobati infeksi herpes simpleks (HSV) dan varicella-zoster. Ia bekerja dengan menghambat DNA polimerase virus (De Clercq, 2004)

b. Zidovudin (AZT)

Nukleosida analog yang menghambat reverse transcriptase HIV, digunakan sebagai terapi antiretroviral (Flexner, 1998)

c. Oseltamivir (Tamiflu)

Inhibitor neuraminidase yang digunakan untuk mengobati influenza A dan B (Moscona, 2005)

2. Senyawa Alami dari Mikroorganisme

a. *Streptomyces* sp.

Beberapa spesies menghasilkan senyawa antivirus seperti actinomycin D dan ivermektin, yang menunjukkan aktivitas terhadap virus dengue dan Zika (El-Sayed, M., and Verpoorte, 2007)

b. Fungi laut

Genus seperti *Penicillium* dan *Aspergillus* menghasilkan metabolit sekunder dengan aktivitas antivirus terhadap virus hepatitis dan herpes (Sagar, *et al.*, 2010)

3. Senyawa Herbal Fitokimia

a. Flavonoid (misalnya; quercetin, luteolin, baicalin)

Senyawa ini banyak ditemukan dalam tanaman dan menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus influenza, hepatitis C, dan dengue (Zakaryan, *et al.*, 2017)

b. Andrografolid

Diterpenoid dari *Andrographis paniculata* yang menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus Zika dan chikungunya (Varghese, *et al.*, 2016)

4. Senyawa dari Organisme Laut

a. Manzamin A

Alkaloid dari spons laut yang menunjukkan aktivitas antivirus terhadap HSV dan HIV (Sagar, *et al.*, 2010)

b. Avarol

Senyawa dari spons laut *Dysidea avara* yang dilaporkan memiliki aktivitas terhadap virus HIV-1 (Schroder, H.C., and Perovic-Ottstadt, 1990)

E. Mekanisme Kerja

Antimikroba antivirus merupakan senyawa yang bekerja secara spesifik untuk menghambat infeksi virus dalam tubuh inang. Berbeda dengan antibiotik yang menargetkan struktur atau proses metabolik pada bakteri, antimikroba antivirus menargetkan proses-proses penting dalam siklus hidup virus, yang mencakup masuknya virus ke dalam sel, replikasi genom virus, sintesis protein virus, hingga pelepasan virion dari sel inang (De Clercq, E., and Li, 2016). Karena virus memanfaatkan sistem sel inang untuk berkembang, senyawa antivirus harus memiliki selektivitas tinggi agar tidak merusak sel tubuh.

Berikut beberapa mekanisme utama kerja antimikroba antivirus:

1. Menghambat Penempelan dan Masuknya Virus ke Sel Inang

Antimikroba ini mencegah virus mengenali atau melekat pada reseptor sel inang, atau menghambat fusi membran virus dengan membran sel.

Contoh:

- a. **Maraviroc**, yang menghambat reseptor CCR5, mencegah HIV masuk ke sel T (Tan, *et al.*, 2017)
- b. **Enfuvirtide**, mencegah fusi membran HIV dengan sel inang.

2. Menghambat Pelepasan Selubung Virus (*Uncoating*)

Antimikroba jenis ini mencegah pelepasan materi genetik virus setelah masuk ke dalam sel.

Contoh:

Amantadin dan rimantadin, yang menghambat saluran ion M2 virus influenza A, sehingga menghalangi proses uncoating (Bright, *et al.*, 2006)

3. Menghambat Replikasi Asam Nukleat Virus

Antimikroba ini bekerja dengan cara menghambat enzim yang bertanggung jawab atas sintesis DNA atau RNA virus.

Contoh:

- a. Asiklovir, analog nukleosida yang menghambat DNA polymerase virus herpes (De Clercq, 2004)
- b. Zidovudin (AZT) dan Tenofovir, yang menghambat reverse transcriptase pada HIV

4. Menghambat Pemrosesan Protein Virus

Virus seringkali menghasilkan protein dalam bentuk poliprotein yang perlu dipotong oleh enzim protease virus. Antimikroba jenis ini menghambat enzim tersebut.

Contoh:

Lopinavir dan ritonavir, penghambat protease HIV (Wensing, *et al.*, 2010)

5. Menghambat Perakitan dan Pelepasan Partikel Virus

Senyawa ini menghalangi virus yang telah diproduksi untuk dirakit dan dilepaskan dari sel inang.

Contoh:

Oseltamivir dan zanamivir, yang menghambat enzim neuraminidase pada virus influenza, sehingga mencegah pelepasan virion baru (Moscona, 2005)

6. Imunomodulasi

Beberapa antimikroba bekerja tidak langsung, tetapi dengan memperkuat sistem imun inang untuk melawan infeksi virus.

Contoh:

Interferon- α , digunakan dalam pengobatan hepatitis B dan C, bekerja dengan meningkatkan respons imun seluler (Pawlotsky, 2002)

DAFTAR PUSTAKA

- Berdy, J. (2012) 'Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading', *Journal of Antibiotics*, 65(8), pp. 385–395. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ja.2012.27>.
- Bright, R.A., Shay, D.K., Shu, B. (2006) 'Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States', *JAMA*, 295(8), pp. 891–894. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1001/jama.295.8.891>.
- De Clercq, E. (2004) 'Antiviral drugs in current clinical use', *Journal of Clinical Virology*, 30(2), pp. 115–133. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.02.009>.
- De Clercq, E., and Li, G. (2016) 'Approved antiviral drugs over the past 50 years', *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3), pp. 695–747. Available at: <https://doi.org/doi.org/10.1128/CMR.00102-15>.
- Demain, A.L. (2009) 'Microbial drug discovery: 80 years of progress', *The Journal of Antibiotics*, 62(1), pp. 5–16. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ja.2008.16>.
- El-Sayed, M., Verpoorte, R. (2007) *Catharanthus terpenoid indole alkaloids: biosynthesis and regulation*. Phytochem Rev.
- Flexner, C. (1998) 'HIV- Protease Inhibitors', *New England Journal of Medicine*, 338(18), pp. 1281–1293. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381807>.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X. (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

- Khan, S., Qureshi, M.I., and Mohapatra, R.K. (2021) 'An insight into antiviral drugs: Approaches, challenges and future perspectives', *European Journal of Pharmacology*, 890, p. 173655. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173655>.
- Mens, H., Kearney, M., Wiegand, A. (2007) 'HIV-1 protease inhibitor resistance', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(3), pp. 543–546. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jac/dkm249>.
- Moscona, A. (2005) 'Neuraminidase inhibitors for influenza', *England Journal of Medicine*, 353(13), pp. 1363–1373. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMra050740>.
- Newman, D.J., and Cragg, G.M. (2020) 'Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019', *Journal of Natural Products*, 83(3), pp. 770–803. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.
- Pawlotsky, J.M. (2002) 'Use and interpretation of virological tests for hepatitis C', *Hepatology*, 36(5 suppl 1), pp. S65–S73. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36810>.
- Sagar, S., Kaur, M., and Minneman, K.P. (2010) 'Antiviral Lead Compounds from Marine Sponges', *Marine Drugs*, 8(10), pp. 2619–2638. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/md8102619>.
- Schroder, H.C., Perovic-Ottstadt, S. (1990) 'Avarol and its derivatives: Novel anti-HIV agents', *AIDS Research and Human Retroviruses*, 6(3), pp. 339–348. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1089/aid.1990.6.339>.

- Tan, Q., Zhu, Y., Li, J., Chen, Z., and Han, G.W. (2017) 'Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex', *Science*, 355(6328), pp. 1103–1107. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1126/science.aal3018>.
- Varghese, F.S., Thaa, B., Amrun, S.N. (2016) 'No Title', *Virology Journal*, 13, p. 14. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12985-016-0465-9>.
- Ventola, C.L. (2015) 'The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats', *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), pp. 277–283.
- Wensing, A.M., Van Maarseveen, N.M., and Nijhuis, M. (2010) 'Fifteen years of HIV protease inhibitors: Raising the barrier to resistance', *Antiviral Research*, 85(1), pp. 59–74. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.003>
- Whitley, r.J., and Roizman, B. (2001) *Herpes simplex viruses*. In *Fields Virology*. 4th ed. Edited by L.W.& Wilkins.
- Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., and Zandi, K. (2017) 'Flavonoids: Promising natural compounds against viral infections', *Archives of Virology*, 162(9), pp. 2539–2551. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>.

BAB 7 | **RESISTENSI MIKROBA TERHADAP ANTIMIKROBA**

apt. Habiburrahim Burhanuddin, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Resistensi bakteri terhadap antimikroba dapat berkembang pada penggunaan obat apa pun dan merupakan tantangan besar dalam pengelolaan infeksi di lingkungan perawatan kesehatan maupun masyarakat (1). Infeksi yang disebabkan oleh kuman resisten seringkali tidak merespons pengobatan konvensional, menyebabkan rawat inap yang lebih lama, biaya yang meningkat, dan potensi kematian. Penderita infeksi tetap menular dalam jangka waktu yang lebih lama, memudahkan penyebaran kuman resisten ke lingkungan sekitarnya (2,3).

Resistensi antimikroba meningkat dengan cepat secara global (4). Resistensi pada bakteri Gram-negatif berkembang dengan cepat, dan saat ini, banyak strain menunjukkan resistensi terhadap lima belas antibiotik (5).

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan resistensi meliputi penggunaan antimikroba yang luas dan sembarangan, penularan penyakit antar manusia, dan kemampuan materi genetik untuk berpindah antar bakteri (4,5). Mekanisme resistensi beragam dan terus berubah. Sebuah bakteri tunggal dapat menunjukkan beberapa mekanisme resistensi (6,7).

B. Mekanisme Resistensi Mikroba

Mekanisme resistensi antimikroba mencakup sistem ekspor aktif pada membran bakteri, penghambatan masuknya antimikroba ke dalam sel bakteri patogen, degradasi enzimik agen antimikroba, pembentukan biofilm yang padat, perubahan target antimikroba, dan situs aksi bakteri yang terlindungi dari antimikroba. Selain itu, bakteri yang resisten terhadap banyak obat telah mengembangkan sistem yang memfasilitasi penyebaran DNA yang mengandung gen resistensi ke spesies berbahaya di lingkungan klinis, sektor produksi pangan, saluran pencernaan manusia, dan konteks pertanian (8,9).

Mikroorganisme dapat mengembangkan resistensi melalui berbagai mekanisme molekuler dan fisiologis, antara lain:

1. Perubahan Target Molekul

Antimikroba memiliki berbagai target molekul, dan perubahan pada molekul-molekul ini akan menyebabkan resistensi, termasuk:

a. Perubahan pada Komposisi Peptidoglikan

Beta-laktam merupakan kategori antibiotik yang paling luas digunakan secara klinis, meliputi penisilin, sefalosporin dari berbagai generasi, monobaktam, dan karbapenem, yang semuanya dibedakan oleh adanya cincin beta-laktam yang terdiri dari tiga atom karbon dan satu atom nitrogen (10). Antibiotik beta-laktam menghambat protein bakteri yang disebut protein pengikat penisilin (PBPs), yang esensial untuk pembentukan ikatan silang peptida dalam produksi dinding sel peptidoglikan. Kemiripan struktural bagian terminal D-Ala-D-Ala dari peptida pembentuk ikatan silang oleh beta-laktam memungkinkan penghambatan kompetitif terhadap protein pengikat penisilin (PBPs) (11), sehingga menghentikan pembentukan dinding sel dan mengakibatkan lisis dan kematian sel bakteri (12).

Peptidoglikan merupakan komponen penting dari dinding sel bakteri. Antimikroba beta-laktam menempel pada protein pengikat penisilin (PBPs) dan menghambat produksi peptidoglikan. Perubahan pada PBPs mengurangi afinitas antibakteri. Vancomycin menghambat produksi dinding sel dengan mengikat molekul *acyl-D-alanyl-D-alanine* pada prekursor peptidoglikan. Perubahan struktur *acyl-D-alanyl-D-alanine* menjadi *acyl-D-alanyl-D-laktat* atau *acyl-D-alanyl-D-serin* menghambat ikatan vancomycin (6).

b. Penghambatan Sintesis Protein

Bakteri menggunakan protein sebagai sumber energi untuk pertumbuhan. Sintesis protein dilakukan melalui proses yang terstandarisasi. Awalnya, berbagai bahan baku atau komponen, termasuk RNA, asam amino, dan nukleosida trifosfat yang kaya energi, harus diperoleh dan dibuat tersedia di dalam bakteri. Setelah persyaratan ini terpenuhi, gen bakteri ditranskripsi menjadi RNA oleh enzim bakteri yang khusus. RNA tersebut kemudian diterjemahkan menjadi protein (13).

Banyak antibiotik, termasuk aminoglikosida, tetrasiklin, dan makrolida, berfungsi dengan menghalangi sintesis protein pada fase yang berbeda. Perubahan pada komponen seluler yang terkait dengan sintesis protein, termasuk mutasi pada 23S rRNA atau 16S rRNA, menghambat efektivitas obat antimikroba, sehingga menghilangkan aksi antimikrobanya (6).

c. Penghambatan Sintesis Asam Deoksiribonukleat (DNA)

Fluoroquinolon menghambat enzim DNA gyrase, sehingga menghambat perbanyakan bakteri. Resistensi timbul akibat perubahan pada gen yang mengkode enzim tersebut, yang mengurangi afinitas antimikroba terhadapnya (14).

2. Sistem Inaktivasi Antimikroba berbasis Enzim

Inaktivasi enzim pada antimikroba terutama terjadi pada antimikroba yang berasal dari produk alami. Mekanisme enzimatik resistensi antibiotik meliputi Hidrolisis, Transfer Gugus, dan Reaksi Oksidasi-Reduksi (11).

a. Hidrolisis

Beberapa antimikroba memiliki ikatan kimia yang rentan terhadap hidrolisis. Beta-laktamase adalah enzim hidrolitik yang memecah cincin beta-laktam pada penisilin dan sefalosporin. Berbagai bakteri Gram-negatif dan Gram-positif mensintesis enzim ini, dengan lebih dari 200 jenis beta-laktamase yang telah diidentifikasi. Enzim hidrolitik tambahan meliputi resistensi makrolida dan epidosidase, keduanya terkait dengan resistensi fosfomisin (14).

Hidrolisis enzimatik merupakan mekanisme resistensi yang umum terhadap makrolida, rifampisin, dan fosfomisin. Banyak spesies Enterobacteriaceae mensintesis esterase EreA dan EreB yang dikodekan oleh plasmid, yang menghidrolisis cincin makrolaktone dari makrolida beranggota 14 dan 15, termasuk erythromycin A, clarithromycin, dan azithromycin (15). Antibiotik makrolida yang dimodifikasi tidak akan mampu mengikat ke titik target optimalnya di dalam ribosom (16).

b. Transfer Gugus

Enzim yang terlibat adalah transferase yang menonaktifkan antimikroba melalui substitusi kimia, di mana kelompok adenil, fosfo, atau asetil ditransfer ke molekul antimikroba. Antimikroba yang dimodifikasi mengubah afinitas ikatannya terhadap target, termasuk aminoglikosida dan kloramfenikol (17).

Enzim modifikasi aminoglikosida (AME) yang memberikan resistensi terhadap beberapa antibiotik aminoglikosida meliputi N-asetiltransferase (AAC), O-adeniltransferase (ANT), dan O-fosfotransferase (APH).

Enzim-enzim ini memfasilitasi perubahan berbagai kelompok hidroksil atau amino pada aminoglikosida, sehingga membuatnya tidak mampu berikatan dengan target ribosom 30S (18).

c. Reaksi oksidasi-reduksi

Proses ini jarang digunakan oleh bakteri patogen. Oksidasi tetracycline oleh enzim TetX merupakan contoh ilustratif pada proses reaksi oksidasi reduksi. Tet(X) monohidroksilat mendegradasi tetrasiklin pada posisi 11a, yang selanjutnya menyebabkan degradasi non-enzimatik. Oksidasi monooksigenasi enzimatis pada kelompok naftil dalam antibiotik rifamisin oleh monooksigenase (Rox) mengakibatkan inaktivasi mereka melalui linearisasi cincin naftokuinon atau naftohidrokinon (19).

3. Penurunan Permeabilitas Membran

Bakteri Gram-negatif memiliki resistensi yang lebih tinggi terhadap antimikroba karena karakteristik dinding selnya. Bakteri Gram-negatif memiliki membran luar yang terdiri dari lapisan fosfolipid ganda di bagian dalam dan lapisan lipid di bagian luar sehingga senyawa hidrofilik sulit menembus lapisan lipid dan harus difasilitasi oleh saluran porin atau porin membran (OmpS) (20,21).

Struktur membran luar ini menghambat akses obat, sehingga memerlukan transportasi melalui protein porin, seperti yang terlihat pada beta-laktam, kloramfenikol, dan fluoroquinolon. Mutasi yang memengaruhi jumlah, ukuran, dan selektivitas porin akan mengubah laju masuknya antibiotik ke dalam sitoplasma bakteri (22).

4. Efflux Pump

Efflux mungkin mewakili mekanisme resistensi yang paling cepat dan efektif dalam repertoar respons stres bakteri (23), tergantung pada tantangan antibiotik atau toksin spesifik yang dihadapi. Sistem pompa efflux bakteri merupakan mekanisme perlindungan diri yang telah berevolusi untuk mencegah penumpukan senyawa beracun

di dalam sel dengan cara mengeluarkan molekul berbahaya dari bakteri (24). Pompa efflux bakteri (Eps) yang terletak di membran plasma berfungsi sebagai transporter yang secara aktif menghilangkan berbagai substrat dari sitoplasma (25). Berbagai keluarga transporter mencakup anggota transporter efflux yang signifikan: RND (resistance nodulation and cell division), yang sangat penting pada bakteri; MFS (major facilitator superfamily); MATE (multidrug and toxic compound extrusion); SMR (small multidrug resistance); dan ABC (ATP-binding cassette) superfamilies (26,27). Pompa efluks ABC, yang diklasifikasikan sebagai transporter aktif primer, mengeluarkan substrat menggunakan energi yang dihasilkan dari hidrolisis ATP. Di sisi lain, transporter aktif sekunder, termasuk MATE, MFS, RND, dan SMR, memanfaatkan gaya motif proton (PMF) sebagai sumber energinya dengan mengeluarkan ion natrium dan hidrogen dari membran (28).

5. Menghambat Jalur Metabolik

Sel eukariotik menyerap folat melalui mekanisme transportasi aktif, sementara mikroba memerlukan folat untuk proses sintesis *de novo*. Jalur biosintesis folat mewakili target yang menjanjikan untuk penelitian antibiotik. Sulfonamida menghambat asam para-aminobenzoat (PABA), yang sangat penting untuk produksi folat bakteri. Sulfonamida memiliki struktur yang mirip dengan PABA dan berfungsi sebagai inhibitor kompetitif, sehingga menghambat proliferasi bakteri dengan menguras cadangan folat yang tersedia. Antibiotik diaminopiridin, seperti trimetoprim, berfungsi sebagai penghambat dihidrofolat reduktase (DHFR), enzim terminal dalam jalur produksi folat (29).

C. Genetika Resistensi

Berbagai penelitian terhadap bakteri patogen telah mengidentifikasi sejumlah gen yang terkait dengan resistensi. Resistensi dapat muncul dalam dua bentuk, yaitu resistensi intrinsik atau resistensi yang didapat.

1. Resistensi Intrinsik

Resistensi intrinsik mengacu pada kemampuan alami bakteri untuk bertahan terhadap efek antimikroba sebagai akibat dari sifat dasar yang dimilikinya. Contohnya termasuk permeabilitas membran sel yang rendah sehingga menghambat masuknya berbagai antimikroba; tidak adanya sistem transport untuk antimikroba tertentu; serta tidak adanya target spesifik antimikroba di dalam bakteri (1).

2. Resistensi Didapat

Resistensi didapat mengacu pada perubahan yang terjadi pada bakteri yang awalnya sensitif terhadap antimikroba, namun kemudian berkembang menjadi resisten. Proses resistensi didapat ini difasilitasi oleh mutasi genetik yang dapat diturunkan secara vertikal atau, yang lebih umum terjadi, melalui transfer gen horizontal (1,6).

D. Transfer Gen Horizontal

Transfer gen horizontal (HGT) merupakan faktor penting dalam proses evolusi bakteri. Penularan gen resistensi antibiotik (ARGs) memainkan peran krusial dalam munculnya resistensi multidrug (MDR) pada populasi bakteri. Di alam, terdapat tiga metode utama transfer DNA yang diakui: konjugasi bakteri, transformasi alami, dan transduksi. Melalui transfer gen horizontal, DNA eksternal dapat ditransfer dari satu bakteri ke bakteri lain, terlepas dari jarak evolusi di antara keduanya. Akumulasi gen yang terkait dengan mekanisme resistensi yang berbeda dari DNA eksogen memungkinkan bakteri untuk dengan cepat memperoleh resistensi multidrug. Misalnya, strain *Acinetobacter* dan *Enterobacter* yang mengandung plasmid NDM-1 atau *mcr-1*, yang mencakup kumpulan gen resistensi, menunjukkan kemampuan untuk menahan bahkan antibiotik

paling kritis. Memahami mekanisme transfer DNA pada bakteri dapat mengarah pada strategi inovatif untuk mengatasi masalah persisten resistensi multidrug pada bakteri ke depannya (30–32).

E. Mekanisme Transfer Genetik

Gen resistensi dapat disebarkan melalui berbagai proses, termasuk **konjugasi**, **transformasi**, dan **transduksi**. Ketiga metode ini memungkinkan transfer DNA yang efektif antar sel bakteri.

1. Konjugasi

Konjugasi adalah mekanisme di mana materi genetik ditransfer antar bakteri dan memerlukan kontak langsung antar sel. Proses ini difasilitasi oleh pili konjugatif dan dapat mentransfer gen resistensi yang berada pada plasmid ke bakteri lain. Konjugasi dianggap sebagai mekanisme utama dalam penyebaran gen resistensi antimikroba (33).

2. Transduksi

Antimikroba dapat memengaruhi transduksi dengan memfasilitasi pemotongan profage dan lisis sel inang. Eksperimen menunjukkan bahwa pemberian ciprofloxacin meningkatkan transfer antar-usus profage Stx2 yang ditandai dengan kanamycin antara strain *E. coli*. Peran paparan antimikroba dalam penyebaran resistensi antimikroba melalui bakteriofag memerlukan penyelidikan lebih lanjut (34,35).

3. Transformasi

Perawatan fluoroquinolon telah terbukti dapat menghasilkan kompetensi dan secara signifikan merangsang transformasi pada *S. Pneumoniae* (36). Selain itu, antimikroba fluoroquinolon telah terbukti merangsang ekspresi gen kompetensi pada *Legionella pneumophila*. Temuan serupa diamati pada *Helicobacter pylori*, dengan penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa laju transformasi meningkat 4–5 kali lipat ketika bakteri terpapar konsentrasi hambat minimum (MIC) ciprofloxacin. Penyelidikan komprehensif tentang induksi kompetensi pada *S.*

pneumoniae menunjukkan bahwa terapi antimikroba berkorelasi dengan peningkatan transkripsi gen kompetensi, yang disebabkan oleh stres bakteri (34,37).

F. Kesimpulan dan Arah Penelitian Masa Depan

Resistensi antimikroba (AMR) telah berkembang menjadi masalah kesehatan global yang mengancam kemajuan kedokteran modern. Mekanisme resistensi yang kompleks, munculnya superbug, dan penyebaran resistensi secara lintas disiplin di antara manusia, hewan, dan lingkungan menuntut strategi multidisiplin untuk pencegahan dan pengendalian.

Menangani resistensi memerlukan lebih dari sekadar penemuan antibiotik baru; hal ini membutuhkan penggunaan antimikroba yang bijaksana, sistem pemantauan yang ditingkatkan, pendidikan bagi tenaga kesehatan dan masyarakat, serta kebijakan lintas sektor yang diperkuat sesuai dengan pendekatan One Health.

Di sisi lain, kemajuan dalam bioteknologi membawa optimisme baru. Metode seperti CRISPR-Cas, terapi fage, peptida antimikroba, dan vaksin berbasis mRNA menunjukkan potensi besar dalam menawarkan pengobatan yang ditargetkan dan inovatif untuk infeksi yang resisten terhadap antibiotik tradisional.

Upaya penelitian di masa depan harus berfokus pada pengembangan solusi terapeutik yang presisi menggunakan metode genetik dan molekuler; Penelitian longitudinal tentang perkembangan resistensi di komunitas dan fasilitas kesehatan; Penggunaan kecerdasan buatan dan big data untuk prediksi dan deteksi dini resistensi antimikroba; Kerjasama internasional untuk menyebarkan data resistensi dan meningkatkan kemampuan diagnostik; Pengembangan formulasi terapi kombinasi untuk mengurangi resistensi sambil meminimalkan dampak negatif.

Dengan mengintegrasikan ilmu dasar, praktik klinis, kebijakan, dan teknologi, diharapkan tantangan resistensi antimikroba dapat diatasi secara efektif untuk memastikan keberlanjutan sistem kesehatan global.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham EP. A retrospective view of β -lactamases. *J Chemother.* 1991;3(2):67-74.
- Amaral L, Martins A, Spengler G, Molnar J. Efflux pumps of Gram-negative bacteria: What they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Front Pharmacol.* 2014;4 JAN(January):1-11.
- Anggita D, Nurisyah S, Wiriansya EP. Mekanisme Kerja Antibiotik: Review Article. *UMI Med J.* 2022;7(1):46-58.
- Blanco P, Hernando-Amado S, Reales-Calderon JA, Corona F, Lira F, Alcalde-Rico M, et al. Bacterial multidrug efflux pumps: Much more than antibiotic resistance determinants. *Microorganisms.* 2016;4(1):1-19.
- Bockstael K, Van Aerschot A. Antimicrobial resistance in bacteria. *Cent Eur J Med.* 2009;4(2):141-55.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
- Charpentier X, Kay E, Schneider D, Shuman HA. Antibiotics and UV radiation induce competence for natural transformation in *Legionella pneumophila*. *J Bacteriol.* 2011;193(5):1114-21.
- Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(5):698-722.
- Coluzzi C, Garcillán-Barcia MP, De La Cruz F, Rocha EPC. Evolution of Plasmid Mobility: Origin and Fate of Conjugative and Nonconjugative Plasmids. *Mol Biol Evol.* 2022;39(6).

- Donaliazarti. Mekanisme resistensi terhadap anti mikroba. Cmj [Internet]. 2022;5(3):37–45. Available from: <https://jurnal.univrab.ac.id/index.php/cmj/article/view/3274>
- Džidić S, Šušković J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. Food Technol Biotechnol. 2008;46(1):11–21.
- Golkar T, Zielinski M, Berghuis AM. Look and outlook on enzyme-mediated macrolide resistance. Front Microbiol. 2018;9(AUG):1–15.
- Hernando-Amado S, Blanco P, Alcalde-Rico M, Corona F, Reales-Calderón JA, Sánchez MB, et al. Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials. Drug Resist Updat [Internet]. 2016;28:13–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2016.06.007>
- Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: A global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. Antimicrob Resist Infect Control. 2013;2(1).
- Koteva K, Cox G, Kelso JK, Surette MD, Zubyk HL, Ejim L, et al. Rox, a Rifamycin Resistance Enzyme with an Unprecedented Mechanism of Action. Cell Chem Biol [Internet]. 2018;25(4):403–412.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.01.009>
- Kourtesi C, Ball AR, Huang YY, Jachak SM, Vera DMA, Khondkar P, et al. Microbial Efflux Systems and Inhibitors: Approaches to Drug Discovery and the Challenge of Clinical Implementation. Open Microbiol J. 2013;7(1):34–52.
- Kraus D, Peschel A. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial peptides. Curr Top Microbiol Immunol. 2006;306(March):231–50.

- Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):337–418.
- Liu G, Thomsen LE, Olsen JE. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: A mini-review. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(3):556–67.
- Morar M, Pengelly K, Koteva K, Wright GD. Mechanism and diversity of the erythromycin esterase family of enzymes. *Biochemistry.* 2012;51(8):1740–51.
- Nikaido H, Vaara M. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiol Rev.* 1985;49(1):1–32.
- Paquin F, Rivnay J, Salleo A, Stingelin N, Silva C. Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors. *J Mater Chem C [Internet].* 2015;3:10715–22. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5TC02043C>
- Peterson E, Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Front Microbiol.* 2018;9(NOV):1–21.
- Rahman T, Yarnall B, Doyle DA. Efflux drug transporters at the forefront of antimicrobial resistance. *Eur Biophys J.* 2017;46(7):647–53.
- Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-Alanyl-D-Serine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(1):21–5.
- Slager J, Kjos M, Attaiech L, Veening JW. Antibiotic-induced replication stress triggers bacterial competence by increasing gene dosage near the origin. *Cell [Internet].* 2014;157(2):395–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.068>

- Stanczak-Mrozek KI, Laing KG, Lindsay JA. Resistance gene transfer: Induction of transducing phage by sub-inhibitory concentrations of antimicrobials is not correlated to induction of lytic phage. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1624–31.
- Sun D. Pull in and push out: Mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria. *Front Microbiol.* 2018;9(SEP):1–8.
- Tufa TB, Regassa F, Amenu K, Stegeman JA, Hogeveen H. Livestock producers' knowledge, attitude, and behavior (KAB) regarding antimicrobial use in Ethiopia. *Front Vet Sci.* 2023;10:1–20.
- Ummah MS. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title [Internet]. Vol. 11, Sustainability (Switzerland). 2019. 1–14 p. Available from: http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-gene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNG_AN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI
- Varela MF, Stephen J, Lekshmi M, Ojha M, Wenzel N, Sanford LM, et al. BacVarela, M. F. et al. (2021) 'Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents'.terial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics.* 2021;10:593.
- Von Wintersdorff CJH, Penders J, Van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, Van Alphen LB, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol.* 2016;7(FEB):1–10.
- Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature.* 2000;406(6797):775–81.
- Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Rasool MH, Nisar MA, Aslam MA, et al. Antibiotic resistance : a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1645–58.

Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(10):1451–70.

Zhang F, Cheng W. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics.* 2022;11(9).

Zheng B, Huang C, Xu H, Guo L, Zhang J, Wang X, et al. Occurrence and genomic characterization of ESBL-producing, MCR-1-harboring *Escherichia coli* in farming soil. *Front Microbiol.* 2017;8(DEC):1–7.

BAB 8 | ORGANISME PENGHASIL ANTIMIKROBA DAN SKRINING ANTIMIKROBA

apt. Andi Dian Astriani, S.Farm., M.Si.

A. Organisme Penghasil Antimikroba

Penemuan senyawa antimikroba merupakan salah satu pencapaian paling signifikan dalam sejarah, yang secara fundamental mengubah cara manusia menangani penyakit infeksi. Sebelum era antibiotik, infeksi bakteri yang saat ini dianggap ringan sering kali berakibat fatal. Titik balik historis terjadi secara tidak terduga pada tahun 1928 di laboratorium Alexander Fleming. Ia mengamati bahwa koloni jamur *Penicillium notatum* yang secara tidak sengaja mengkontaminasi cawan petri miliknya, mampu menciptakan zona jernih di sekelilingnya, di mana pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* terhambat. Fenomena ini menandai penemuan “penisilin”, senyawa antimikroba pertama yang berhasil diisolasi dari mikroorganisme (Fleming, 1929). Keberhasilan penisilin memicu perburuan global yang intensif untuk mencari senyawa serupa dari mikroba lain. Selman dan Waksman dan timnya berhasil mengisolasi antibiotik streptomisin dari bakteri tanah yang tergolong dalam kelompok aktinomiset, yaitu *Streptomyces griseus*. Penemuan ini menjadi tonggak sejarah karena streptomisin merupakan antibiotik spektrum luas yang efektif melawan bakteri gram-negatif dan, yang paling penting menjadi obat pertama yang berhasil menyembuhkan tuberkulosis (Schatz, Bugie & Waksman, 1994).

Jauh sebelum penemuan antibiotik dari mikroba, kerajaan tumbuhan adalah apotek utama umat manusia. Tanaman menghasilkan beragam senyawa untuk melindungi diri dari herbivora, serangga dan patogen mikroba. Senyawa senyawa seperti alkaloid, flavonoid, tanin dan terpenoid telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang signifikan Cowan, 1999).

Kini, di tengah krisis global resistensi antimikroba (AMR) yang mengancam akan mengembalikan dunia ke era pra-antibiotik, pencarian senyawa baru menjadi semakin mendesak. Alam, dengan keanekaragaman hayatinya yang tak terbatas – dari hutan hujan tropis, terumbu karang, hingga mikroba di laut dalam – tetap menjadi harapan terbesar.

Adapun kelompok-kelompok utama penghasil senyawa antimikroba adalah sebagai berikut:

1. Bakteri

Bakteri merupakan salah satu kelompok mikroorganisme yang paling banyak dieksplorasi sebagai sumber antimikroba. Mereka memproduksi berbagai jenis senyawa, mulai dari peptida kecil hingga molekul yang lebih lebih kompleks.

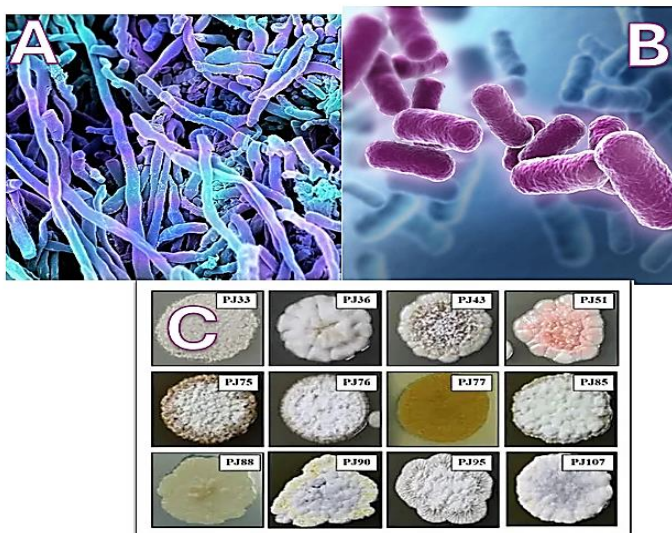
Salah satu genus bakteri yang paling terkenal dalam hal ini adalah *Bacillus*. Spesies seperti *Bacillus subtilis* diketahui menghasilkan beragam peptida antimikroba. Senyawa-senyawa ini dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa keluarga, termasuk sufraktin, iturin dan fengisin, yang merupakan antibiotik lipopeptida. *Bacillus subtilis* juga memproduksi bakteriosin seperti subtilin, sebuah peptida yang dimodifikasi dan efektif melawan bakteri gram-positif Stein, 2005).

Aktinomiset (Actinomycetes) adalah kelompok bakteri gram-positif yang secara morfologi menyerupai jamur karena pertumbuhannya yang membentuk filamen atau hifa. Kelompok ini dianggap sebagai sumber senyawa bioaktif yang paling produktif dan penting secara komersial. Diperkirakan lebih dari dua pertiga antibiotik yang berasal

dari alam diproduksi oleh aktinomiset, terutama dari genus *Streptomyces* (Bérdy, 2005).

Genus *Streptomyces* sendiri telah menghasilkan ribuan senyawa yang berbeda, termasuk banyak antibiotik penting lainnya seperti tetrasiklin (dari *Streptomyces aureofaciens*), kloramfenikol (dari *Streptomyces venezuelae*) dan eritromisin (dari *Saccharopolyspora erythraeae*, sebelumnya *Streptomyces erythraeus*). Keanekaragaman genetik dan metabolik yang luar biasa dari aktinomiset menjadikan mereka target utama dalam program penemuan obat baru hingga saat ini (Worthen, 2008).

Kelompok bakteri lain yang penting adalah bakteri asam laktat (BAL). Kelompok ini dikenal karena perannya dalam fermentasi makanan, tetapi mereka juga menghasilkan berbagai senyawa antimikroba, termasuk asam organik, hidrogen peroksida dan bakteriosin seperti nisin. Nisin, yang diproduksi oleh *Lactobacillus lactis*, adalah salah satu pengawet makanan biologi pertama yang disetujui dan digunakan secara luas karena spektrumnya yang luas terhadap bakteri gram positif.



Gambar 8.1 Bakteri (A) *Streptomyces* (B) *Bacillus* (C) *Actinomycetes*

2. Fungi (jamur)

Penemuan antimikroba pertama yang mengubah dunia, penisilin, berasal dari jamur. Kelompok fungi, terutama jamur berfilamen, merupakan penghasil metabolit sekunder yang sangat produktif dengan struktur kimia yang sangat beragam dan kompleks.

Contoh paling ikonik adalah jamur *Penicillium chrysogenum* (sebelumnya dikenal sebagai *Penicillium notatum*). Pada tahun 1928, Alexander Fleming secara tidak sengaja menemukan bahwa jamur ini menghasilkan zat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Penemuan ini mengarah pada pengembangan penisilin, antibiotik β -laktam pertama yang merevolusi pengobatan infeksi bakteri (Fleming, 1929). Sejak saat itu, berbagai jenis penisilin dan turunannya telah dikembangkan, menjadikannya salah satu kelas antibiotik yang paling banyak digunakan di dunia.

Genus jamur lain yang signifikan adalah *Cephalosporium* (sekarang dikenal sebagai *Acremonium*). Dari genus ini, berhasil diisolasi sefalosporin, kelas antibiotik β -laktam lainnya yang memiliki spektrum aktivitas yang lebih luas dan resistensi yang lebih baik terhadap enzim β -laktamase yang diproduksi oleh beberapa bakteri (Wink, 2003).

3. Tumbuhan (Plantae)

Jauh sebelum era antibiotik modern, kerajaan tumbuhan (plantae) merupakan pondasi utama farmasi. Pertanyaan mendasar yang muncul adalah mengapa tumbuhan menghasilkan senyawa dengan kemampuan antimikroba? Tumbuhan secara konstan memproduksi beragam senyawa kimia, yang dikenal sebagai metabolit sekunder, yang tidak terlibat langsung dalam proses pertumbuhan dasar (fotosintesis, respirasi) tetapi sangat vital untuk kelangsungan hidup (Wink, 2003b). Senyawa ini berfungsi sebagai pertahanan kimia terhadap herbivora,

patogen mikroba, serta pelindung dari stres abiotik seperti radiasi UV.

Metabolit sekunder yang dihasilkan tumbuhan beragam dan banyak di antaranya menunjukkan aktivitas antimikroba yang kuat. Senyawa-senyawa tersebut dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok utama antara lain :

- a. Alkaloid : Senyawa mengandung nitrogen yang memiliki mekanisme penghambatan mengganggu sintesis dinding sel atau replikasi DNA mikroba.
- b. Flavonoid : Kelompok senyawa polifenol yang dikenal dengan sifat antioksidannya, tetapi juga dapat menghambat enzim dan merusak permeabilitas membran mikroba.
- c. Terpenoid dan minyak atsiri : Komponen utama dari banyak minyak esensial seperti cengkeh, teh yang bersifat lipofilik dan dapat merusak membran sel bakteri dan menyebabkan kebocoran sel.
- d. Allicin : senyawa aktif dalam bawang putih (*Allium sativum*) memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur spektrum luas.
- e. Senyawa Fenolik dan tanin : Molekul yang dapat mendenaturasi protein, sehingga mampu menonaktifkan adhesin (protein perekat) dan enzim pada permukaan sel mikroba (Cowan, 1999).
- f. Endofit : Simbiosis mutualisme antar mikroorganisme dan tumbuhan memungkinkan mikroorganisme bioaktif yang identik dengan inangnya. Dengan kemampuan yang sudah terbukti ini, senyawa aktif nabati dapat difokuskan pada kultivasi mikroba endofitnya sehingga eksploitasi tanaman secara langsung (Astriani et al, 2022).

4. Organisme Laut

Ekosistem bahari yang khas menjadi gudang senyawa bioaktif, termasuk antimikroba. Sumber-sumber ini meliputi spons (Porifera) yang sering bersimbiosis dengan mikroba produsen, ascidian (Tunicata), serta bakteri dan fungi yang

beradaptasi di lingkungan laut ekstrem. Dalam beberapa penelitian senyawa bioaktif yang diisolasi dari invertebrata laut sebenarnya tidak diproduksi oleh hewan itu sendiri, melainkan oleh mikroorganisme simbiotiknya. Komunitas mikroba ini bisa mencapai 40% dari total biomassa spons dan merupakan produsen sejati dari antibiotik yang diisolasi (Taylor, 2007).

Contoh :

- a. Spons (Porifera) : dianggap sebagai “pabrik obat” laut. Spons sering kali hidup bersimbiosis dengan mikroorganisme yang sebenarnya menghasilkan senyawa bioaktif tersebut. Banyak senyawa antikanker dan antimikroba yang sedang diteliti dari spons.
- b. Alga (Ganggang) : menghasilkan senyawa seperti polifenol dan terpenoid untuk mencegah *biofouling* (penempelan mikroba pada permukaan).

B. Skrining Antimikroba

Sebagai langkah fundamental dalam pengembangan agen terapi baru, skrining antimikroba adalah proses penyeleksian yang bertujuan menemukan senyawa dengan kemampuan untuk menghambat (bakteriostatik atau fungistatik) atau membunuh (bakterisida atau fungisida) mikroorganisme penyebab penyakit. Proses ini mengandalkan pengujian hayati (bioassay) yang terstandarisasi untuk mengevaluasi potensi bioaktif suatu senyawa terhadap beragam target, termasuk bakteri gram-positif, gram-negatif, dan jamur.

Skrining antimikroba adalah serangkaian prosedur laboratorium yang sistematis dan bertahap yang dirancang untuk mengidentifikasi mikroorganisme yang menghasilkan senyawa bioaktif dan kemudian mengisolasi senyawa tersebut. Proses ini dapat diibaratkan seperti corong, dimulai dengan ribuan kandidat mikroba potensial dan secara progresif dipersempit menjadi beberapa isolat unggul hingga akhirnya diperoleh satu atau lebih senyawa murni yang menjanjikan

(Kumar et al., 2014). Metode skrining yang efektif dan efisien adalah kunci keberhasilan penemuan antibiotik baru.

Secara garis besar, ada tiga pilar teori utama dalam skrining antimikroba :

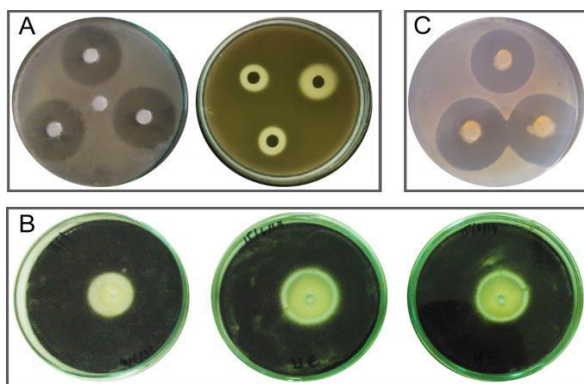
1. Skrining Berbasis Fenotip (*Phenotypic Based Screening*)

Ini adalah pendekatan klasik dan paling fundamental dalam penemuan antibiotik. Teori ini tidak hanya berfokus pada mekanisme internal sel, melainkan pada hasil akhir yang diamati (fenotip). Pertanyaan utamanya adalah “Apakah senyawa ini mampu membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme secara keseluruhan?”.

Pendekatan ini sering disebut sebagai pendekatan “kotak hitam” (*black box*) karena kita tidak perlu tahu bagaimana sebuah senyawa bekerja pada awalnya yang penting adalah ia bekerja. Metode :

a. Metode difusi agar

Senyawa uji (dalam disk) diletakkan di atas cawan agar yang telah ditanami mikroba. Aktivitas antimikroba diukur dari terbentuknya zona hambat (*zone of inhibition*) di sekitar disk, yaitu area bening dimana pertumbuhan mikroba terhambat (Balouiri et al., 2016).

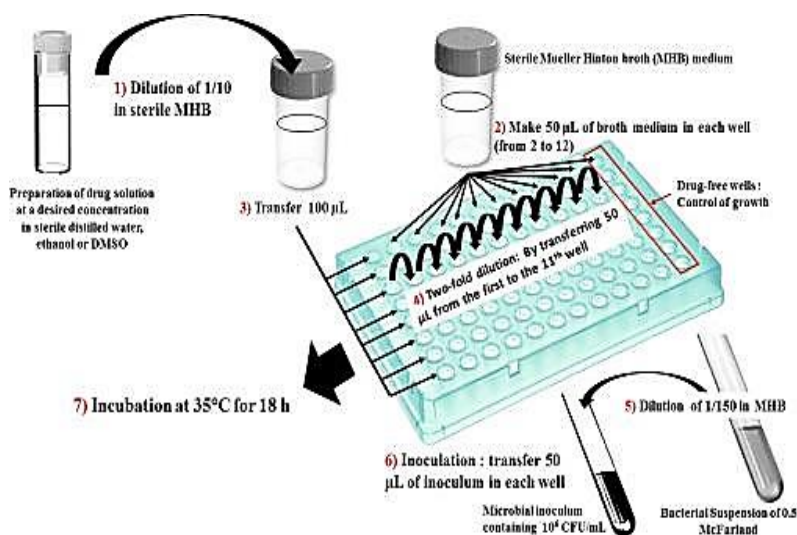


Gambar 8.2 Metode Difusi Agar (A) Metode *Disk*-Difusi (B) Metode Difusi Sumur (C) Metode *Plug* Difusi

b. Metode Dilusi (Dillution)

Senyawa uji ini diencerkan dalam berbagai konsentrasi dalam media cair yang mengandung mikroorganisme. Konsentrasi terendah dari senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme secara total didefinisikan sebagai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) atau *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Metode ini adalah standar mengukur potensi antimikroba (Balouiri et al., 2016).

Target dari metode ini adalah senyawa yang aktif dalam skrining ini sudah terbukti mampu menembus membran sel mikroorganisme dan menghindari mekanisme pertahanan seluler dasar. Metode ini kurang efisien karena prosesnya lebih lambat dan tidak efisien.



Gambar 8.3 Metode Mikrodilusi

c. Bioautografi

Bioautografi antimikroba adalah sebuah metode *bioassay* yang digunakan untuk merelokalisasi senyawa antimikroba (seperti antibakteri atau antijamur) langsung pada kromatogram. Metode ini berguna dalam skrining ekstrak bahan alam untuk menemukan senyawa bioaktif secara cepat dan efisien.

Prinsip utama bioatauografi adalah menggabungkan teknik pemisahan kromatografi, paling umum Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dengan uji hayati mikrobiologi. Proses ini memungkinkan visual langsung pada spot KLT yang bertanggungjawab pada aktivitas biologis yang diamati.

Langkah-langkah utamanya adalah sebagai berikut :

1) Pemisahan Senyawa

Ekstrak sampel (misalnya ekstrak metanol dari daun) ditotolkan pada plat KTL. Plat tersebut kemudian dielusi (dikembangkan) menggunakan fase gerak (pelarut). Proses ini akan memisahkan komponen-komponen kimia dalam ekstrak berdasarkan perbedaan afinitasnya terhadap fase diam dan fase gerak, menghasilkan spot-spot yang terpisah pada ketinggian yang berbeda.

2) Aplikasi Mikroorganisme

Setelah elusi dan pelarut pada KLT dibiarkan menguap sepenuhnya, plat disemprot secara merata dengan suspensi mikroorganisme uji (bakteri jamur) yang sedang dalam fase pertumbuhan aktif.

3) Inkubasi

Plat KLT yang telah disemprot mikroorganisme kemudian diinkubasi. Selama inkubasi, mikroba akan tumbuh di seluruh permukaan plat, kecuali di area (spot) di mana terdapat senyawa antimikroba yang menghambat atau membunuh mikroorganisme.

4) Visualisasi Zona Hambat

Setelah inkubasi, pertumbuhan mikroorganisme tidak terlihat secara kasat mata. Indikator yang digunakan adalah garam-tetrazolium, seperti *p-iodonitrotetrazolium violet* (INT). Hasilnya seluruh plat akan berwarna (ungu), menandakan adanya pertumbuhan mikroba. Namun, pada lokasi di mana terdapat senyawa antimikroba. Posisi zona hambat ini

dapat dicocokkan dengan nilai R_f (Faktor Retardasi) senyawa pada kromatogram (Sarker et al, 2012).

2. Skrining Berbasis Target

Pendekatan ini muncul seiring berkembangnya biologi molekuler dan genomik. Teori ini didasarkan pada pendekatan “desain rasional”. Alih-alin menguji pada sel utuh, skrining berfokus pada target molekul spesifik yang vital bagi kelangsungan hidup mikroorganisme. Pernyataan utamanya adalah “Apakah senyawa ini dapat mengikat dan menonaktifkan target molekuler (misalnya enzim atau protein) yang penting bagi mikroba?”. Target yang umum meliputi enzim dalam jalur sintesis dinding sel, sintesis protein (ribosom), atau replikasi DNA.

Metode Skrining Thorugput Tinggi (*High Throughput Screening* – HTS). Puluhan ribu hingga jutaan senyawa kimia dari perpustakaan senyawa (*compound libraries*) diuji secara cepat dan otomatis kemampuannya untuk menghambat aktivitas target protein yang telah dimurnikan (McCarron, M. 2011).

Paradoks utama dari pendekatan ini adalah banyak senyawa yang sangat efektif menghambat target in vitro (dalam tabung reaksi) ternyata gagal total saat diuji pada sel mikroba utuh. Hal ini seringkali disebabkan ketidakmampuan senyawa menembus dinding/membran sel.

3. Skrining Berbasis Genomik dan In Silico

Krisis resistensi antibiotik global telah menjadi salah satu ancaman terbesar bagi kesehatan manusia, mendesak perlunya penemuan agen antimikroba baru dengan mekanisme kerja yang inovatif.

Paradigma skrining antimikroba telah mengalami transformasi revolusioner, bergeser dari pendekatan “fenotip-pertama” menjadi “genotip-pertama”. Pendekatan klasik bergantung sepenuhnya pada apa yang bisa dilakukan oleh mikroorganisme di cawan petri (kemampuannya untuk menghasilkan dan mengeluarkan senyawa yang

menghambat patogen). Pendekatan ini secara fundamental terbatas, karena hanya mengungkap sebagian kecil dari kemampuan sejati mikroorganisme. Skrining modern, sebaliknya, didasarkan pada premis bahwa genom suatu mikroorganisme adalah cetak biru yang menyimpan seluruh potensi biosintetiknya. Dengan membaca dan memahami cetak biru genetik ini, kita dapat membuka “kotak hitam” kapabilitas kimia mikroorganisme, mengungkap potensi yang jauh melampaui apa yang dapat diamati melalui metode kultur konvensional. Tinjauan ini akan membahas potensi-potensi utama yang terbuka berdasarkan pendekatan skrining berbasis genetik.

Pendekatan genomik bergeser dari pertanyaan “Apakah mikroba ini menghasilkan antibiotik di lab?” menjadi “Apakah mikroba ini memiliki gen untuk membuat antibiotik?”. Inti dari pendekatan ini adalah identifikasi Kluster Gen Biosintetik (Biosynthetic Gene Cluster – BGCs). BGCs merupakan sekelompok gen yang terletak secara fisik berdekatan pada kromosom dan berfungsi secara terkoordinasi untuk menyintesis satu metabolit sekunder yang spesifik (Medema et al., 2015). BGCs untuk antibiotik seringkali mengandung gen-gen inti yang sangat khas, seperti Poli-ketida Sintase (PKS) dan Peptida Sintase Non-Ribosomal (NRPS), yang merupakan “mesin perakitan” molekul untuk banyak kelas antibiotik terpenting.

Dengan demikian, keberadaan BGC dalam genom suatu organisme menjadi penanda adanya potensi untuk menghasilkan senyawa tertentu, meskipun gen-gen tersebut tidak terekspresikan dalam kondisi kultur standar (disebut BGC “diam” atau silent) (Reddy et al., 2021). (Pendekatan ini secara teoritis membuka akses ke seluruh potensi kimiawi suatu organisme, bukan hanya produk yang diekspresikannya secara kebetulan.

Proses kerja berbasis genomik atau yang lebih dikenal *genomic mining*, mengikuti alur kerja yang sistematis :

a. Akuisisi Data Genomik

Langkah pertama adalah memperoleh data sekuens DNA. Ini dapat dilakukan melalui sekuensing genom utuh (*Whole Genome Sequencing* -WGS) untuk mikroba yang dapat dikultur, atau melalui pendekatan genomik. Metagenomik melibatkan ekstraksi dan sekuensing total DNA langsung dari sampel lingkungan (misalnya tanah, laut atau usus manusia), sehingga memungkinkan akses ke perpustakaan genetik dari komunitas mikroba yang luas, termasuk yang tidak dapat dikultur (Demain & Sanchez, 2009).

b. Identifikasi BGC dengan bioinformatika

Data sekuens DNA kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak bioinformatika yang dirancang untuk mendeteksi BGCs. Platform yang menjadi standar emas di bidang ini adalah antiSMASH (*antibiotic & Secondary Metabolite Analysis Shell*). Perangkat lunak ini dapat secara otomatis mengidentifikasi batas-batas BGCs, memprediksi jenis enzim inti (PKS, NRPS, dll), dan bahkan membandingkan BGC yang ditemukan dengan data base BGCs yang sudah diketahui untuk memperkirakan kebaruan (*novelty*) dari kluster tersebut (Blin et al., 2021).

c. Aktivasi dan Produksi Senyawa

Mengidentifikasi BGC hanyalah langkah awal. Langkah selanjutnya adalah memicu produksi senyawa yang dikodekannya. Beberapa strategi utama meliputi :

1) OSMAC (*One Strain, Many Compound*)

Memanipulasi kondisi kultur (misalnya mengubah komposisi media, suhu atau melakukan ko-kultur dengan mikroba lain) untuk merangsang ekspresi BGCs yang diam (Rutledge & Challis, 2015).

2) Ekspresi Heterolog

Teknik ini melibatkan pemindahan seluruh BGC dari organisme asli (yang mungkin sulit ditumbuhkan atau dimanipulasi secara genetik) ke dalam “inang” laboratorium yang sudah mapan seperti *E.coli* atau *Streptomyces coelicolor*. Inang ini kemudian bertindak sebagai “pabrik pengganti” untuk memproduksi senyawa target (Rutledge & Challis, 2015).

3) Rekayasa Genetik

Menggunakan alat presisi seperti CRISPR-Cas9 untuk mengedit gen regulator atau memasukkan promotor buatan untuk “membangunkan” BGCs yang diam secara paksa. Skrining berbasis genomik menawarkan beberapa keunggulan signifikan dibandingkan metode klasik. Pendekatan ini secara dramatis mengurangi laju penemuan ulang, memungkinkan peneliti fokus pada BGCs yang paling menjanjikan dan unik. Lebih penting lagi, membuka pintu ke kekayaan kimiawi dari mayoritas mikroba yang belum terjamah (Demain & Sanchez, 2009; Reddy et al., 2021). Namun, tantangan tetap ada, terutama dalam menghubungkan BGC yang diprediksi dengan produk kimiawinya secara eksperimental, yang seringkali menjadi langkah paling memakan waktu.

Ketiga teori skrining ini saling melengkapi. Era penemuan antibiotik klasik didominasi oleh skrining fenotipik. Revolusi biologi molekuler mempopulerkan skrining berbasis target, meskipun hasilnya tidak sebaik yang diharapkan. Kini di era data besar, skrining genomik menawarkan kecepatan dan wawasan yang luar biasa. Masa depan skrining antimikroba terletak pada integrasi cerdas dari ketiga pendekatan ini, misalnya menggunakan skrining fenotipik untuk menemukan senyawa aktif, kemudian genomik dan proteomik untuk secara cepat mengidentifikasi targetnya.

C. Soal

1. Kelompok mikroorganisme manakah yang paling terkenal sebagai penghasil antibiotik?
 - a. Virus
 - b. Aktinomisetes
 - c. Alga
 - d. Protozoa
2. Dalam metode skrining difusi agar (cakram kertas), apa yang diindikasikan oleh terbentuknya zona bening di sekitar cakram?
 - a. Senyawa dalam ekstrak mampu menghambat pertumbuhan mikroba
 - b. Ekstrak yang diuji tidak memiliki aktivitas antimikroba
 - c. Pertumbuhan mikroba uji yang sangat cepat
 - d. Kontaminasi pada kultur
3. Apa istilah yang digunakan untuk konsentrasi terendah dari suatu zat antimikroba yang dapat membunuh 99.9% bakteri?
 - a. Zona hambat
 - b. Indeks Terapi
 - c. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM / MIC)
 - d. Konsentrasi Bakterisidal Minimum (KBM / MBC)
4. Senyawa antibiotik yang dihasilkan oleh mikroorganisme umumnya tergolong sebagai
 - a. Metabolit sekunder
 - b. Enzim pencernaan
 - c. Hormon pertumbuhan
 - d. Metabolit primer
5. Manakah dari berikut ini yang merupakan contoh organisme penghasil antibiotik ?
 - a. Jamur *Penicillium chrysogenum*
 - b. Bakteri *Streptomyces griseus*
 - c. Ragi *Saccharomyces cerevisiae*
 - d. Bakteri *Escherichia coli*

6. Tujuan utama dari skrining primer dalam penemuan antimikroba adalah ...
 - a. Untuk mengidentifikasi organisme yang berpotensi menghasilkan antimikroba secara cepat
 - b. untuk menentukan struktur kimia senyawa aktif
 - c. Untuk menguji toksisitas senyawa pada manusia
 - d. Untuk memproduksi antibiotik dalam skala besar
7. Metode dilusi cair (liquid dilution) digunakan untuk menentukan nilai ...
 - a. Warna koloni mikroba
 - b. Laju pertumbuhan mikroba
 - c. Konsentrasi hambat minimum
 - d. Diameter zona hambat
8. Mengapa mikroorganisme tanah menjadi sumber yang kaya untuk penemuan antimikroba ?
 - a. Karena semua mikroba tanah dapat melakukan fotosintesis
 - b. Karena tanah steril dan bebas dari mikroorganisme lain
 - c. Karena suhu tanah yang selalu konstan dan dingin
 - d. Karena tingginya kompetisi antar mikroorganisme untuk sumber daya
9. Apa itu mikroba endofit?
 - a. Mikroba yang menempel di permukaan luar daun
 - b. Mikroba yang hanya hidup di lingkungan air asin
 - c. Mikroba yang menyebabkan penyakit pada tanaman
 - d. Mikroba yang hidup di dalam jaringan tumbuhan tanpa menyebabkan penyakit
10. Teknik bioautografi menggunakan kromatografi dengan uji mikrobiologi. Apa keuntungan utama dari teknik ini?
 - a. Secara langsung mengidentifikasi dan melokalisasi senyawa aktif pada kromatogram
 - b. Untuk mengetahui berat molekul semua senyawa dalam ekstrak
 - c. Untuk memurnikan protein dari ekstrak kasar
 - d. Untuk mempercepat pertumbuhan mikroba uji.

DAFTAR PUSTAKA

- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. In *Journal of Pharmaceutical Analysis* (Vol. 6, Issue 2, pp. 71–79). Xi'an Jiaotong University.
<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bérdy, J. (2005). Bioactive microbial metabolites: A personal view. *Journal of Antibiotics*, 58(1), 1–26.
<https://doi.org/10.1038/JA.2005.1;KWRD=LIFE+SCIENCE>
 S
- Blin, K., Shaw, S., Kloosterman, A. M., Charlop-Powers, Z., Van Wezel, G. P., Medema, M. H., & Weber, T. (2021). antiSMASH 6.0: improving cluster detection and comparison capabilities. *Nucleic Acids Research*, 49.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkab335>
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564–582.
<https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.564>,
- Demain, A. L., & Sanchez, S. (2009). Microbial drug discovery: 80 Years of progress. *Journal of Antibiotics*, 62(1), 5–16.
<https://doi.org/10.1038/JA.2008.16>
- Fleming, A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), 226.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2048009/>
- Kumar, P. S., Duraipandiyar, V., & Ignacimuthu, S. (2014). Isolation, screening and partial purification of antimicrobial antibiotics from soil Streptomyces sp. SCA 7. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 30(9), 435–446.
<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.05.006>

- Medema, M. H., Kottmann, R., Yilmaz, P., Cummings, M., Biggins, J. B., Blin, K., de Bruijn, I., Heng Chooi, Y., Claesen, J., Cameron Coates, R., Cruz-Morales, P., Duddela, S., Dusterhus, S., Edwards, D. J., Fewer, D. P., Garg, N., Geiger, C., Pablo Gomez-Escribano, J., Greule, A., ... Oliver Glöckner, F. (2015). *Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster*. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1890>
- National Institute of Health (NIH). (1999). *Plant products as antimicrobial agents - PubMed*. (n.d.). Retrieved July 11, 2025, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10515903/>
- Reddy, S., Sinha, A., & Osborne, W. J. (2021). Microbial secondary metabolites: recent developments and technological challenges. *Volatiles and Metabolites of Microbes*, 1–22. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824523-1.00007-9>
- Rutledge, P. J., & Challis, G. L. (2015). Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. *Nature Reviews Microbiology*, 13(8), 509–523. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO3496>,
- Stein T. (2005). *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. *Molecular microbiology*, 56(4), 845–857. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04587.x>
- Taylor, E. W. (2007). An update of transformative learning theory: A critical review of the empirical research (1999-2005). *International Journal of Lifelong Education*, 26(2), 173–191. <https://doi.org/10.1080/02601370701219475;CTYPE:STRING:JOURNAL>
- Wink, M. (2003a). Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry*, 64(1), 3–19. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00300-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00300-5)

- Wink, M. (2003b). Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *Phytochemistry*, 64(1), 3–19. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00300-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00300-5)
- Worthen, D. B. (2008). Streptomyces in Nature and Medicine: The Antibiotic Makers. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 63(2), 273–274. <https://doi.org/10.1093/JHMAS/JRN016>

BAB 9 | TEKNIK PENGUJIAN SENYAWA ANTIMIKROBA

Putri Damayanti, S.Si., M.Biomed.

A. Pendahuluan

Senyawa antimikroba merupakan senyawa kimia yang memiliki kemampuan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme seperti, jamur, bakteri, virus ataupun parasit (Wendersteyt, Wewengkang and Abdullah, 2021). Senyawa antimikroba yang berasal dari sumber tanaman terbagi menjadi beberapa jenis yaitu senyawa fenolik, alkaloid, terpenoid dan peptide antimikroba. Hanafiah *et al* (2019) telah melakukan penelitian mengenai uji analisis fitokimia terhadap kandungan metabolit sekunder ekstrak daun Binahong menunjukkan adanya saponin, tannin, alkaloid, flavonoid, steroid, glikosida dan fenolik.

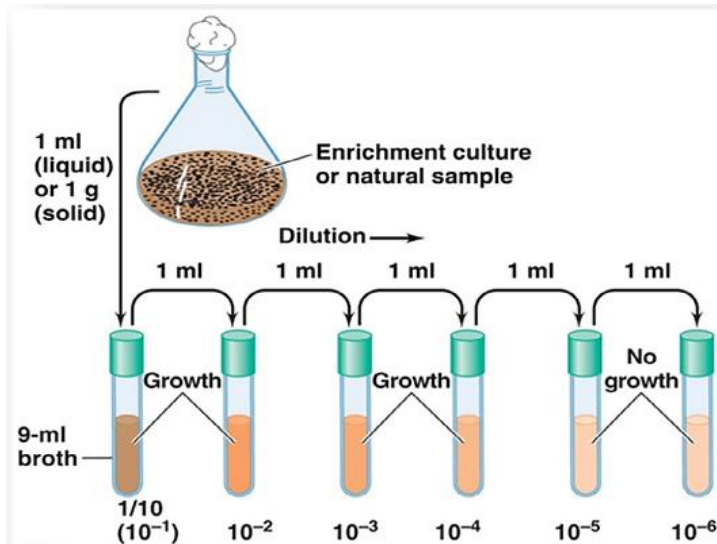
Pada daun kelor terdapat kandungan zat fitokimia yang dapat berperan sebagai menghambat pertumbuhan bakteri dengan ditandai di sekitar cakram disk terdapat zona bening, akan tetapi tidak ditemukan nilai MBC dan MIC (Elhany *et al.*, 2024). Flavonoid berperan dalam membentuk kompleks dengan protein terlarut ataupun ekstraseluler sehingga mampu merusak membran sel bakteri, selain itu memiliki peran dalam menghambat dan mengganggu metabolisme energi. Tanin mampu melawan bakteri dengan beberapa cara yaitu menginaktivasi adhesin pada mikroba dan enzim, mengganggu dan menghambat transpor protein didalam sel (Restina and Warganegara, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Restina and Warganegara (2016) mengatakan getah jarak memiliki kandungan zat antimikroba seperti, tanin, flavonoid, saponin sehingga banyaknya jumlah zat antimikroba yang terkandung dalam getah jarak terlihat pada zona hambat terhadap *S. mutans*. Sehingga menghambat pertumbuhan bakteri dan mencegah pembentukan karies pada gigi. Saponin berperan dalam merangsang proliferasi sel epidermis, sebagai antiseptik dalam membunuh ataupun dapat mencegah pertumbuhan pada mikroorganisme yang terdapat luka, sehingga mencegah infeksi serius pada luka, dan memengaruhi kecepatan migrasi keratinosit pada daerah luka. Selain itu saponin berperan dalam penutupan luka serta meningkatkan epitalisasi dari jaringan dengan perangsangan produksi kolagen tipe I. Senyawa Tanin dan alkaloid bersifat antimikroba dan antioksidan yang membantu proses penyembuhan luka dengan mencegah dan menjaga area luka dari kerusakan akibat radikal bebas dan menghambat proses pertumbuhan bakteri patogen didalam luka (Hanafiah *et al.*, 2019). Senyawa terpenoid berperan sebagai senyawa antimikroba yang dapat mengakibatkan terhambatnya perkembangan bakteri dengan cara merusak dan mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri. Senyawa saponin memiliki mekanisme antibakteri dengan mengganggu permeabilitas membrane sel bakteri (Wulansari, Lestari and Khoirunissa, 2020).

B. Teknik Pengujian Senyawa Antimikroba

1. Metode Dilusi

Metode dilusi digunakan untuk menghitung banyaknya jumlah zat antimikroba yang diperlukan dalam menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri yang diuji (Fitriana, Fatimah and Fitri, 2020). Keunggulan metode ini efektivitas biaya saat menggunakan replikator inoculum untuk menguji beberapa bakteri, metode yang sederhana dan parameternya diketahui. Kekurangan metode ini yaitu waktu penyelesaian yang lama (Lewis *et al.*, 2002).

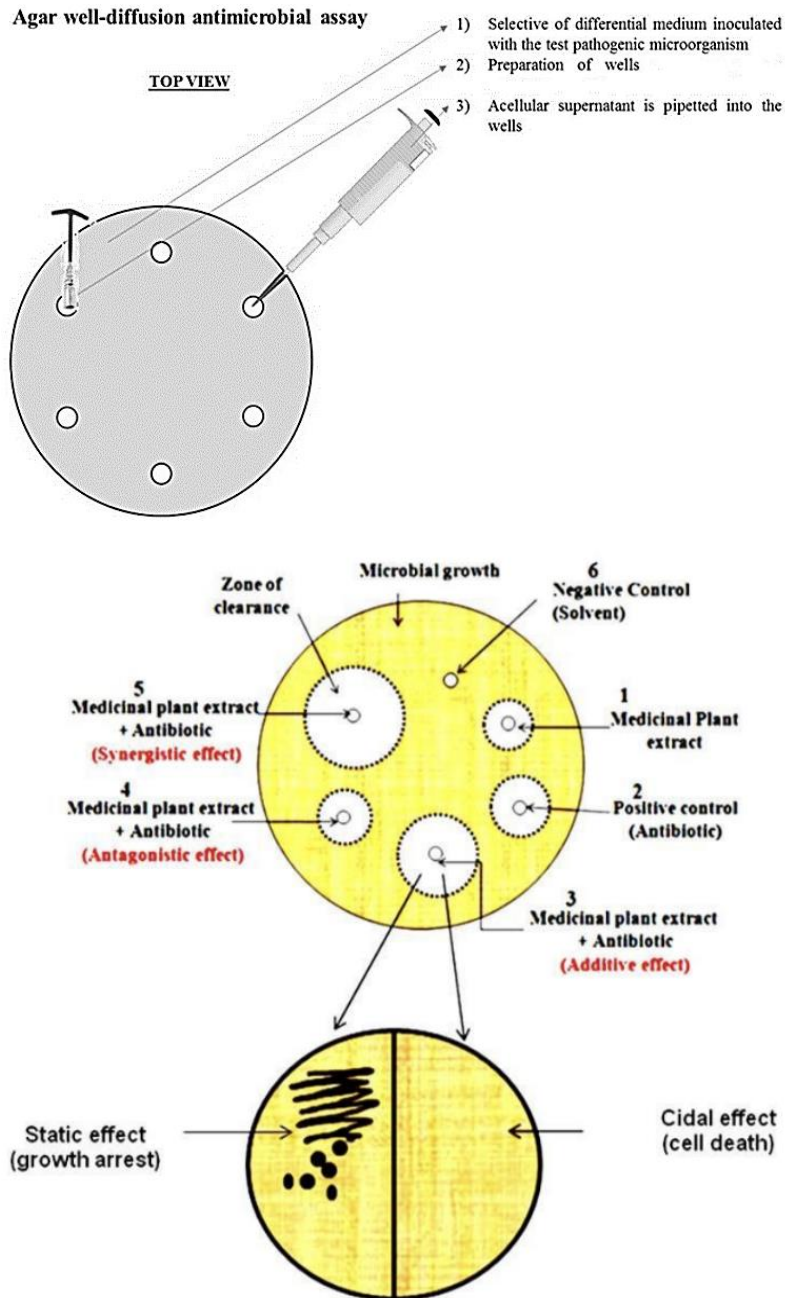


Gambar 9.1 Metode Dilusi
(Al-Dhabaan and Bakhali, 2017)

a. Metode Dilusi Cair

Metode ini bertujuan untuk mengetahui kadar hambat minimum (KHM) dengan cara membuat pengenceran agen antimikrobadi dalam medium cair yang telah diinokulasi dengan mikroba uji. Prinsip yang digunakan setiap tingkat pengenceran menghasilkan konsentrasi yang berbeda. Kemudian pada masing-masing konsentrasi bahan uji ditambah suspensi bakteri dalam media.

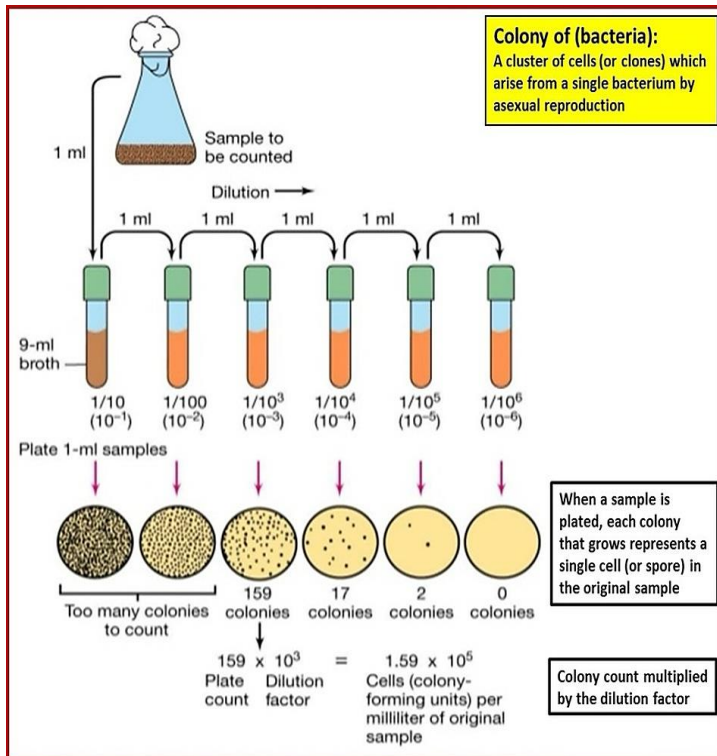
Agar well-diffusion antimicrobial assay



Gambar 9.2 Metode Dilusi Cair
(Rolta et al., 2018)

b. Metode Dilusi Padat

Metode ini digunakan untuk mengukur kadar bakterisidal minimum (KBM). Cara yang dilakukan yaitu mikroba uji yang diinokulasikan ke dalam media agar yang sudah mengandung agen antimikroba. Kelebihan satu konsentrasi agen antimikroba dalam pengujian terhadap berbagai jenis mikroba uji. (Fitriana, Fatimah and Fitri, 2020).



Gambar 9.3 Metode Dilusi Padat

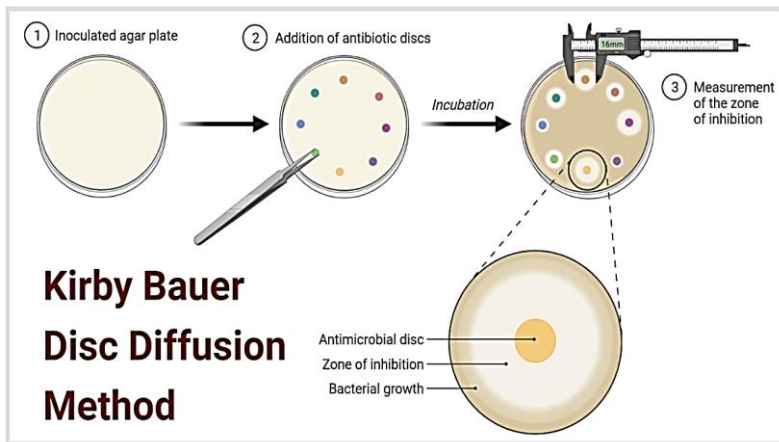
2. Metode Difusi

Metode difusi meliputi, metode cakram kertas, sumura, dan silinder. Prinsip dasar metode difusi dan dilusi mengenai respon mikroba terhadap senyawa antibakteri. Metode difusi meliputi metode silinder, kertas cakram dan sumur digunakan untuk menganalisis aktivitas antibakteri. Teknik ini mengukur diameter zona bening sebagai indikator

respons terhadap penghambatan pertumbuhan bakteri oleh senyawa antibakteri. Serta metode ini dapat melihat sensitivitas mikroba terhadap agen antimikroba. Beberapa faktor yang dapat memengaruhi metode difusi antara lain, sifat medium dan kemampuan difusi, stabilitas obat serta ukuran molekuler (Pradana1 *et al.*, 2023).

a. Metode difusi kertas cakram (*Kirby Bauer*)

Metode ini dapat mengetahui aktivitas antimikroba, cara pengukuran yang dilakukan dengan mengamati terbentuknya zona bening di sekitar kertas cakram yang dibasahi dengan zat antimikroba. Uji difusi cakram mengukur zona bening yang menunjukkan penghambatan pertumbuhan bakteri oleh senyawa antibakteri. Ukuran zona bening menggambarkan kemampuan senyawa antibakteri tersebut. Metode ini berupa kertas cakram yang direndam larutan ekstrak kayu manis selama 15 menit, diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37 °C selama 18-24 jam (Kumakauw, Simbala and Mansauda, 2020). Selanjutnya pada media yang sudah diinokulasi oleh bakteri diletakkan kertas cakram. Pada uji ini ditandai adanya zona bening yang terbentuk pada permukaan media agar akibat adanya daya hambat bakteri. Kelebihan dari metode ini yaitu mudah dilakukan, proses ini menggunakan waktu yang cepat, tidak membutuhkan biaya yang banyak. Sedangkan kekurangan metode ini yaitu kondisi inkubasi dan ketebalan medium mempengaruhi zona bening yang terbentuk, sulit diaplikasikan pada mikroorganisme yang perkembangannya lambat (Rizki and Ferdinan, 2020).



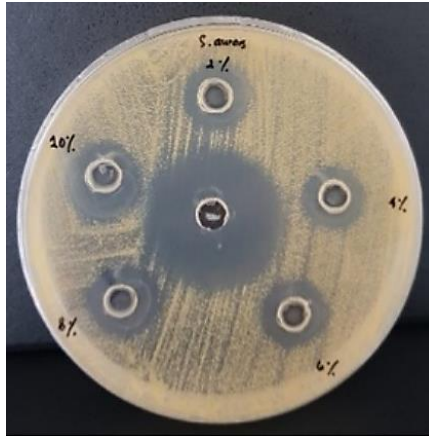
Gambar 9.4 Metode Difusi Cakram

b. Metode Sumuran Agar

Teknik yang diterapkan dalam metode ini adalah membuat lubang pada agar padat yang telah diinokulasi bakteri dengan arah lubang tegak lurus. Selanjutnya, sampel yang akan diuji diletakkan ke dalam lubang. Setelah proses inkubasi, pertumbuhan bakteri dapat dilihat untuk memastikan tidak ada hambatan disekitar lubang. Kelebihan metode ini lebih sederhana untuk mengukur luas area zona hambat yang terbentuk akibat bakteri yang berada dibawah dan diatas nutrien agar.

Prinsip kerja metode difusi sumuran mencakup pembuatan sumuran (lubang kecil) di medium agar yang diinokulasi dengan mikroorganisme uji. Larutan zat antimikroba selanjutnya ditambahkan ke dalam sumuran tersebut. Setelah proses inkubasi, pengukuran zona inhibisi (area/zona tanpa pertumbuhan mikroorganisme) di sekitar sumuran dilakukan untuk mengidentifikasi aktivitas antimikroba dari bahan yang diuji (Kundera and Abdurahman, 2017). Kelemahan metode ini yaitu terdapat sisa-sisa agar pada media yang dipakai untuk membuat sumuran serta adanya indikasi kemungkinan media pecah atau retak di sekitar lokasi sumuran. Hal ini bisa menghambat proses penyerapan antibiotik ke dalam

media yang akan berpengaruh pada terbentuknya diameter zona bening saat pengujian sensitivitas (Nurhayati, Yahdiyani and Hidayatulloh, 2020).



Gambar 9.5 Difusi Sumuran Agar
(Nurhayati, Yahdiyani and Hidayatulloh, 2020)

c. Metode Difusi Silinder

Metode ini untuk membandingkan zona penghambatan terhadap pertumbuhan mikroba yang terpapar berbagai dosis uji antibiotik. Metode silinder adalah dengan meletakkan sejumlah silinder yang terbuat dari gelas atau besi tahan karat di atas media agar yang mengandung suspensi bakteri yang membeku. Setiap silinder diletakkan sedemikian rupa sehingga berdiri di atas media agar untuk diisi dengan larutan yang akan diuji dan diinkubasi pada suhu 35 °C selama 18-24 jam. Setelah periode inkubasi, pertumbuhan bakteri diamati untuk melihat keberadaan daerah hambatan di sekitar silinder. Kelebihan dari metode ini yaitu jumlah zat yang dimasukkan dalam media agar jelas, sedangkan kelemahannya adalah adanya risiko tinggi karena silinder bisa terjatuh (Hartanti, Purwanto and Sumadji, 2023).

C. Zona Hambat Pertumbuhan Mikroba

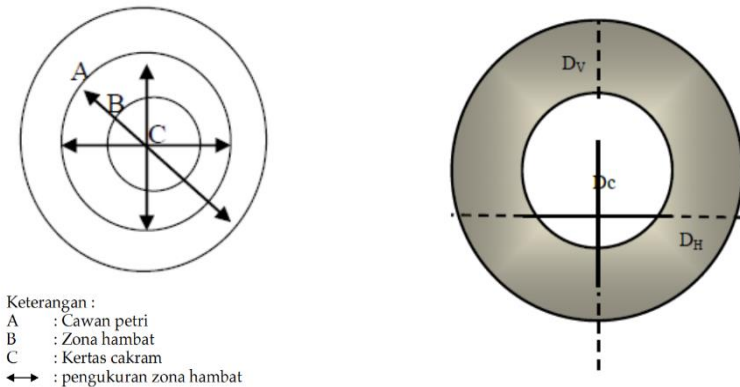
Pengukuran daya hambat dapat menggunakan jangka sorong atau mikrometer sekrup. Ukuran diameter zona inhibisi dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu lemah (zona inhibisi < 5 mm), sedang (zona inhibisi 5 - 10 mm), kuat (zona inhibisi 10 - 20 mm), dan sangat kuat (zona inhibisi> 20 mm) (Mustary, Alhidayatullah and Nurhalisa, 2014). Hasil oleh Sarmira *et al.* (2021) menunjukkan bahwa tanaman oregano memiliki dapat menghambat bakteri *S. aureus* dengan kekuatan daya hambat yang bervariasi dari kuat hingga sangat kuat karena kandungan senyawa oregano yang bersifat antibakteri (Sarmira, Purwanti and Yuliati, 2021).

Faktor yang dapat memengaruhi kemampuan menghambat pertumbuhan mikroba diantaranya konsentrasi pada bahan mikroba itu sendiri, seperti pada ekstrak daun kari yang memiliki tinggi konsentrasi maka semakin besar ukuran diameter zona hambat yang terbentuk. Selain itu, jenis bahan antimikroba yang dihasilkan dapat menentukan kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri (Rastina, Sudarwanto and Wientarsih, 2015).

Tabel 9.1 Kekuatan Anti Bakteri terhadap Ukuran Zona Hambat

Ukuran Zona Hambat (diameter)	Kemampuan Antibakteri
< 5mm	Lemah
5- 10 mm	Sedang
10-20 mm	Kuat
> 20 mm	Sangat Kuat

Zona hambat terbagi menjadi dua macam yaitu zona irradikal, pertumbuhan bakteri tidak terhambat seluruhnya, ditandai pada zona bening masih terdapat beberapa koloni bakteri yang resisten. Sedangkan zona radikal yaitu tidak ditemukan pertumbuhan bakteri, hal ini menandakan bakteri cenderung sensitif terhadap bahan uji (Ngazizah, Ekowati and Septiana, 2017).



Gambar 9.6 Pengukuran Diameter Zona Hambat Mikroba
(Magvirah, Marwati and Ardhani, 2020; Nurhayati, Yahdiyani and Hidayatulloh, 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Dhabaan, F.A.M. and Bakhali, A.H. (2017) 'Analysis of the bacterial strains using Biolog plates in the contaminated soil from Riyadh community', *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(4), pp. 901-906. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.01.043>.
- Elhany, N.A. *et al.* (2024) 'Uji Sensitivitas Bakteri Escherichia coli Terhadap Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.)', *Biogenic: Jurnal Ilmiah Biologi*, 02(01), pp. 29-36.
- Fitriana, Y.A.N., Fatimah, V.A.N. and Fitri, A.S. (2020) 'Aktivitas Anti Bakteri Daun Sirih: Uji Ekstrak KHM (Kadar Hambat Minimum) dan KBM (Kadar Bakterisidal Minimum)', *Sainteks*, 16(2), pp. 101-108. Available at: <https://doi.org/10.30595/st.v16i2.7126>.
- Hanafiah, O.A. *et al.* (2019) 'Wound healing activity of binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) leaves extract towards NIH-3T3 fibroblast cells', *Journal of International Dental and Medical Research*, 12(3), pp. 854-858.
- Hartanti, S.D., Purwanto, A. and Sumadji, A.R. (2023) 'Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) Dengan Metode Difusi Agar', *Jurnal Ventilator*, 1(2), pp. 378-384.
- Kumakauw, V.V., Simbala, H.E.I. and Mansauda, K.L.R. (2020) 'Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (*Clerodendron Squamatum* Vahl.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Escherichia coli dan *Salmonella typhi*', *Jurnal MIPA*, 9(2), p. 86. Available at: <https://doi.org/10.35799/jmuo.9.2.2020.28946>.
- Kundera, I.N. and Abdurahman, F. (2017) 'Pengaruh Crude Ekstrak Bunga Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) Terhadap Ekspresi Outer Membrane Protein (OMP) *Salmonella typhi*', *JIMR-Journal of Islamic Medicine Research JIMR* |, 1(1), pp. 36-54. Available at: <http://riset.unisma.ac.id/index.php/fk>.

- Lewis, J.S. *et al.* (2002) 'Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing', *Database*, pp. 136–137.
- Magvirah, T., Marwati, M. and Ardhani, F. (2020) 'Uji Daya Hambat Bakteri *Staphylococcus Aureus* Menggunakan Ekstrak Daun Tahongai (*Kleinhovia hospita*L.)', *Jurnal Peternakan Lingkungan Tropis*, 2(2), p. 41. Available at: <https://doi.org/10.30872/jpltrop.v2i2.3687>.
- Mustary, M., Alhidayatullah and Nurhalisa (2014) 'Aktivitas Antimikroba Jamur tiram Putih (*Pleurotus ostreatus* AL1) terhadap *Candida albicans* dan *Escherichia coli* Mardiyah', *Encyclopedia of Food Microbiology: Second Edition*, 1(2), pp. 688–694. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00100-2>.
- Ngazizah, F.N., Ekowati, N. and Septiana, A.T. (2017) 'Potensi Daun Trembilungan (*Begonia hirtella* Link) sebagai Antibakteri dan Antifungi', *Biosfera*, 33(3), p. 126. Available at: <https://doi.org/10.20884/1.mib.2016.33.3.309>.
- Nurhayati, L.S., Yahdiyani, N. and Hidayatulloh, A. (2020) 'Perbandingan Pengujian Aktivitas Antibakteri Starter Yogurt dengan Metode Difusi Sumuran dan Metode Difusi Cakram', *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, 1(2), p. 41. Available at: <https://doi.org/10.24198/jthp.v1i2.27537>.
- Pradana1, D.L.C. *et al.* (2023) 'Antibiotics Sensitivity Test Diffusion and Dilution Methods', *Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), pp. 38–47. Available at: <https://doi.org/10.33533/jrpps.v2i1.7027>.
- Rastina, Sudarwanto, M. and Wientarsih, I. (2015) 'AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN KARI (*Murraya koenigii*) TERHADAP *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas sp.*', *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 9(2), pp. 185–188. Available at: <https://doi.org/10.21157/j.ked.hewan.v9i2.2842>.

- Restina, D. and Warganegara, E. (2016) 'Jatropha curcas L.) sebagai Penghambat Pertumbuhan Bakteri *S. mutans* pada Karies Gigi Majority |', *Majority*, 5(3), pp. 62–67.
- Rizki, F.S. and Ferdinan, A. (2020) 'UJI DAYA HAMBAT ANTIBAKTERI SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN PANDAN HUTAN (*Freycinetia sessiliflora* Rizki.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Staphylococcus epidermidis* Fitri', 5(2), pp. 298–308.
- Rolta, R. *et al.* (2018) 'Methanolic Extracts of the Rhizome of *R. emodi* Act as Bioenhancer of Antibiotics against Bacteria and Fungi and Antioxidant Potential', *Medicinal Plant Research* [Preprint], (January). Available at: <https://doi.org/10.5376/mpr.2018.08.0009>.
- Sarmira, M.-, Purwanti, S.- and Yuliati, F.N. (2021) 'Aktivitas antibakteri ekstrak daun oregano terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* sebagai alternatif feed additive unggas', *Jurnal Ilmu Ternak Universitas Padjadjaran*, 21(1), p. 40. Available at: <https://doi.org/10.24198/jit.v21i1.33161>.
- Wendersteyt, N.V., Wewengkang, D.S. and Abdullah, S.S. (2021) 'UJI AKTIVITAS ANTIMIKROBA DARI EKSTRAK DAN FRAKSI ASCIDIAN *Herdmania momus* DARI PERAIRAN PULAU BANGKA LIKUPANG TERHADAP PERTUMBUHAN MIKROBA *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* DAN *Candida albicans*', *Pharmacon*, 10(1), p. 706. Available at: <https://doi.org/10.35799/pha.10.2021.32758>.
- Wulansari, E.D., Lestari, D. and Khoirunissa, M.A. (2020) 'KANDUNGAN TERPENOID DALAM DAUN ARA (*Ficus carica* L.) SEBAGAI AGEN ANTIBAKTERI TERHADAP BAKTERI Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*', *Pharmacon*, 9(2), p. 219. Available at: <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.29274>.

BAB 10

KARAKTERISASI ANTIMIKROBA DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI ANTIMIKROBA

dr. Irma Nur Sukmawati, Sp.MK.

A. Pendahuluan

Antimikroba adalah zat atau senyawa yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau bahkan membunuh berbagai jenis mikroorganisme. Mikroorganisme ini meliputi bakteri, jamur, virus, dan parasit, yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia, hewan, dan tumbuhan. Berbagai contoh antimikroba yang umum dikenal termasuk antibiotik, yang secara spesifik menargetkan bakteri; antijamur untuk melawan infeksi jamur; dan antivirus yang bekerja menghambat replikasi virus. Selain itu, antiseptik dan desinfektan juga merupakan bentuk antimikroba yang digunakan untuk aplikasi eksternal, seperti pada kulit atau permukaan benda mati, untuk mengurangi atau memusnahkan mikroorganisme (Li et al., 2017). Kemampuan antimikroba untuk menargetkan dan menetralkan mikroorganisme menjadikannya krusial dalam bidang kesehatan, pertanian, industri makanan, dan kebersihan lingkungan.

Pemahaman tentang karakteristik masing-masing antimikroba sangat penting untuk memastikan efektivitas kerjanya. Hal ini tidak hanya dipengaruhi oleh sifat intrinsik antimikroba, tetapi termasuk faktor-faktor eksternal seperti kondisi lingkungan (suhu, pH, kelembapan), bentuk sediaan, dan interaksi terhadap substrat lainnya (Timofeeva & Kleshcheva, 2011).

Beragam jenis antimikroba dapat kita temukan dan kelompokkan berdasarkan aplikasinya. Contoh yang paling dikenal adalah antibiotik, yang digunakan secara internal (sistemik) untuk mengobati infeksi bakteri dalam tubuh. Sementara itu, antijamur dan antivirus juga merupakan obat-obatan yang ditujukan untuk infeksi internal (Macielag, 2012). Untuk aplikasi eksternal atau permukaan, kita mengenal antiseptik dan desinfektan. Antiseptik umumnya digunakan pada jaringan hidup, seperti kulit, untuk mengurangi jumlah mikroorganisme, sedangkan desinfektan diaplikasikan pada benda mati atau permukaan untuk membunuh sebagian besar mikroorganisme patogen. Masing-masing jenis ini memiliki karakteristik dan spektrum aktivitas yang berbeda, disesuaikan dengan tujuan penggunaannya.

B. Pentingnya Karakterisasi Antimikroba

1. Efektivitas Pengobatan Infeksi

Pentingnya karakterisasi antimikroba tidak dapat dilebih-lebihkan, terutama dalam memastikan efektivitas pengobatan infeksi. Dengan memahami secara detail bagaimana suatu agen antimikroba berinteraksi dengan mikroorganisme, kita dapat menentukan dosis yang tepat, durasi pengobatan yang optimal, dan jenis antimikroba mana yang paling efektif untuk infeksi tertentu. Karakterisasi ini membantu klinisi memilih terapi yang paling sesuai, meminimalkan kegagalan pengobatan, dan mempercepat pemulihan pasien, pada akhirnya menyelamatkan nyawa dan mengurangi morbiditas.

2. Pengembangan Agen Antimikroba Baru

Karakterisasi antimikroba merupakan langkah fundamental dalam pengembangan agen antimikroba baru (Rzycki et al., 2024). Proses ini memungkinkan para peneliti untuk mengevaluasi potensi senyawa baru sebagai kandidat obat, mengidentifikasi mekanisme kerjanya, serta menilai spektrum aktivitasnya terhadap berbagai mikroorganisme. Tanpa karakterisasi yang cermat, tidak mungkin untuk

mengidentifikasi senyawa yang menjanjikan, mengoptimalkan formulasi, atau memprediksi kinerja mereka di lingkungan klinis, sehingga menghambat kemajuan dalam penemuan obat.

3. Pengendalian Resistensi Antimikroba

Aspek krusial lainnya dari karakterisasi antimikroba adalah kontribusinya terhadap pengendalian resistensi antimikroba. Dengan memonitor kerentanan mikroorganisme terhadap agen antimikroba yang ada dan mengidentifikasi pola resistensi yang muncul, kita dapat mendeteksi ancaman baru dan menyesuaikan strategi penggunaan antimikroba (Li et al., 2017a). Karakterisasi ini membantu memandu kebijakan penggunaan obat yang bijak, mendorong praktik pengendalian infeksi yang lebih baik, dan memperlambat penyebaran bakteri yang kebal obat, yang menjadi krisis kesehatan global saat ini.

4. Keamanan Pangan Dan Lingkungan

Karakterisasi antimikroba juga memiliki peran vital dalam menjaga keamanan pangan dan lingkungan. Dalam industri makanan, pengujian ini memastikan bahwa agen pengawet atau metode sanitasi efektif dalam mencegah pertumbuhan mikroba patogen yang dapat menyebabkan keracunan makanan.

Di bidang lingkungan, karakterisasi membantu menilai dampak antimikroba terhadap ekosistem, serta efektivitas disinfektan dalam mengelola limbah dan mencegah penyebaran penyakit (Girdhar et al., 2024). Dengan demikian, ini berkontribusi pada kesehatan masyarakat yang lebih luas dan keberlanjutan lingkungan.

C. Karakteristik Antimikroba

Dalam karakterisasi antimikroba, berbagai metode digunakan untuk mengevaluasi efektivitas suatu agen terhadap mikroorganisme. Metode ini esensial untuk memahami bagaimana senyawa antimikroba bekerja dan seberapa efektifnya mereka dalam menghambat atau membunuh

mikroba. Umumnya, metode yang digunakan dapat dibagi menjadi dua kategori utama: kualitatif dan kuantitatif. Metode kualitatif memberikan indikasi awal tentang aktivitas antimikroba, seringkali melalui pengamatan zona hambat pertumbuhan mikroba di sekitar agen antimikroba. Sementara itu, metode kuantitatif bertujuan untuk menentukan konsentrasi spesifik dari agen antimikroba yang diperlukan untuk menghasilkan efek tertentu, seperti menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme. Metode lain berupa metode lanjutan untuk tujuan khusus dapat dilakukan seperti evaluasi efek antimikroba pada biofilm dan uji toksisitas antimikroba.

Pemilihan metode bergantung pada tujuan penelitian dan jenis informasi yang ingin diperoleh mengenai sifat antimikroba dari suatu senyawa.

1. Metode Kualitatif (Skrining Awal)

a. Uji Difusi Cakram (*Kirby-Bauer Disc Diffusion Test*)

Prinsipnya adalah difusi agen antimikroba dari cakram ke medium agar yang telah diinokulasi mikroorganisme, yang diukur dari zona hambat di sekitarnya (CLSI, 2022). Metode ini sederhana, cepat, dan ekonomis, walaupun tidak memberikan data kuantitatif seperti MIC (Jorgensen et al., 2007). Meski demikian, metode ini tetap menjadi pilihan utama untuk skrining awal (Ventola, 2015).

b. Uji Sumuran (*Agar Well Diffusion Test*)

Metode ini menggunakan sumuran kecil pada medium agar untuk menampung sampel cair atau ekstrak, dengan prinsip difusi yang serupa dengan cakram, juga menghasilkan zona hambat sebagai indikator aktivitas antimikroba (Haley et al., 2024). Metode ini cocok untuk uji bahan alami atau formulasi cair. Adaptasi lanjutannya juga terbukti dapat meningkatkan akurasi dengan mengontrol variabel inokulum dan kedalaman agar.

c. Uji Gores (*Streak Method*)

Metode ini paling sederhana, hanya mengamati pertumbuhan mikroba pada media yang telah diformulasi dengan agen antimikroba – efektif sebagai skrining awal, meski subjektif dan tidak kuantitatif (Kolesnik-Goldmann et al., 2023).

2. Metode Kuantitatif (Penentuan Konsentrasi)

Metode kuantitatif bertujuan untuk menentukan nilai konsentrasi dari suatu senyawa antimikroba yang mampu menghambat atau membunuh mikroorganisme secara efektif.

a. *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC / KHM)

MIC adalah konsentrasi terendah agen antimikroba yang menghentikan pertumbuhan mikroba secara makroskopis (CLSI, 2022; (Haley et al., 2024)). Metode umum mencakup dilusi cair (makro/mikro), dilusi agar, dan E-test (EUCAST, 2023; (Kolesnik-Goldmann et al., 2023)). Semakin rendah nilai MIC, semakin kuat potensi antimikroba tersebut.

b. *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC / KBM)

MBC adalah konsentrasi terendah yang membunuh $\geq 99,9\%$ populasi awal. Penentuan dilakukan melalui penanaman ulang dari sumur MIC yang tidak menunjukkan pertumbuhan sehingga dapat membedakan efek bakteristatik dan bakterisidal. EUCAST merekomendasikan nilai MBC sebagai indikator penting dalam pengembangan terapi antimikroba (EUCAST, 2023) (Kolesnik-Goldmann et al., 2023).

3. Metode Lainnya

Metode lanjutan mencakup pendekatan yang lebih kompleks untuk menilai karakteristik tambahan dari senyawa antimikroba.

a. Uji Biofilm

Metode ini mengukur kemampuan agen antimikroba dalam menghambat pembentukan atau menghancurkan biofilm, yang secara signifikan lebih

tahan dibandingkan bentuk planktonic. Teknik ini sangat relevan untuk penelitian infeksi kronis dan desain alat medis (Sauer et al., 2022).

b. Uji Sitotoksitas

Uji sitotoksitas dengan metode mikroskopi adalah membedakan antara sel mati dengan sel hidup dengan bantuan pewarna yang hanya bisa mewarnai sel mati. Dengan pengamatan di bawah mikroskop, kita bisa menghitung persentase sel mati dan sel hidup dalam satu bidang pandang. Pewarna yang banyak digunakan antara lain *trypan blue*, *eosin*, *erythrosin B* dan *Congo red*. Uji kolorimetri memanfaatkan senyawa tertentu yang menjadi substrat dari suatu enzim dari sel. Substrat bisa diserap oleh sel kemudian dikonversi menjadi produk dengan warna yang bisa dikuantifikasi dengan bantuan spektrofotometer sehingga merepresentasikan sel hidup setelah perlakuan. Diperlukan untuk mengevaluasi efek samping pada sel inang. Substrat pada uji kolorimetri biasa berupa garam tetrazolium yang bisa berupa MTT, XTT, WST atau INT (Alami, 2021). Salah satu metode yang sering digunakan adalah MTT assay, yang mengukur viabilitas sel setelah paparan senyawa, sehingga menyeimbangkan efektivitas dan keamanan (Kim et al., 2019), serta mendukung langkah-langkah uji klinik.

c. Uji In Vivo

Model hewan seperti tikus digunakan untuk menilai respons sistemik, efek farmakodinamik, dan toksitas senyawa antimikroba (Shin et al., 2022). Metode ini memberikan data yang lebih representatif untuk aplikasi klinis (Kamaruzzaman et al., 2020).

d. Teknik Molekuler

PCR dan sekuensing digunakan untuk mengidentifikasi gen resistensi dan mekanisme aksi agen antimikroba, serta menganalisis mutasi spesifik (Rodríguez-Rojas et al., 2021). Deteksi gen resistensi dini

sangat penting dalam strategi pengendalian infeksi global (Gandra et al., 2020; WHO, 2019).

D. Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Antimikroba

Efektivitas suatu agen antimikroba sangat dipengaruhi oleh karakteristik intrinsik dari senyawa itu sendiri. Memahami faktor-faktor ini krusial untuk perancangan, pengembangan, dan penggunaan antimikroba yang optimal. Terdapat beberapa faktor dalam pemilihan antimikroba pada penggunaannya di manusia, yaitu:

1. Faktor terkait Antimikroba

a. Penetrasi ke dalam jaringan

Efektivitas antibiotik tidak hanya bergantung pada kemampuan intrinsiknya untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme secara *in vitro*, tetapi juga secara kritis bergantung pada kemampuannya mencapai lokasi infeksi dalam konsentrasi terapeutik yang memadai (Khan et al., 2019). Antibiotik yang ampuh secara *in vitro* namun gagal menembus jaringan yang terinfeksi tidak akan memberikan manfaat berarti bagi inang. Penetrasi antibiotik ke dalam jaringan merupakan proses kompleks yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk sifat-sifat fisikokimia antibiotik itu sendiri, seperti kelarutan lipid (lipofilisitas) dan ukuran molekulnya (Macielag, 2012). Selain itu, karakteristik jaringan juga memainkan peran vital, mencakup kecukupan suplai darah ke area tersebut dan ada atau tidaknya inflamasi (Li et al., 2017b). Pada infeksi akut, penetrasi antibiotik ke jaringan umumnya jarang menjadi masalah yang signifikan karena peningkatan permeabilitas mikrovaskular yang diakibatkan oleh pelepasan mediator inflamasi kimiawi lokal, yang memungkinkan antibiotik mencapai situs infeksi dengan lebih mudah.

b. Formulasi suatu antimikroba

Formulasi merujuk pada bentuk fisik dan komposisi bahan-bahan yang menyertai senyawa aktif. Komponen seperti pelarut, bahan tambahan (misalnya, stabilisator, pengawet, peningkat penetrasi), stabilitas pH, dan kondisi penyimpanan dapat memengaruhi integritas dan ketersediaan hayati agen antimikroba (Sharma et al., 2024). Formulasi yang tepat memastikan bahwa senyawa aktif tetap stabil, mencapai konsentrasi yang cukup di situs infeksi, dan dapat diserap atau didistribusikan secara efektif dalam sistem biologis.

c. Mekanisme Aksi

Mekanisme aksi merujuk pada cara spesifik agen antimikroba berinteraksi dengan mikroorganisme untuk menghasilkan efek hambat atau bunuh. Hal ini melibatkan penargetan jalur atau struktur vital pada mikroba yang tidak ada atau berbeda pada sel inang, seperti dinding sel (misalnya, beta-laktam), membran sel (misalnya, polimiksin), sintesis protein (misalnya, aminoglikosida, makrolida), atau sintesis asam nukleat (misalnya, kuinolon, rifampisin) (Hossain, 2024). Pemahaman tentang mekanisme aksi sangat penting untuk memprediksi spektrum aktivitas, potensi efek samping, dan perkembangan resistensi. Sebagai contoh, polimer antimikroba bekerja melalui interaksi elektrostatik dan efek hidrofobik yang mengganggu integritas membran sel bakteri.

d. Faktor Fisiokimia

Struktur kimia suatu agen antimikroba merupakan penentu utama mekanisme aksi dan spektrum aktivitasnya. Gugus fungsional spesifik, polaritas, dan berat molekul berperan vital dalam kemampuan senyawa untuk menembus dinding dan membran sel mikroorganisme, berinteraksi dengan target molekuler di dalamnya, dan mempertahankan stabilitasnya. Sebagai contoh, sifat fisikokimia seperti lipofilisitas (kelarutan

dalam lemak) dan jumlah donor atau akseptor ikatan hidrogen sangat memengaruhi permeasi melalui membran sel bakteri. Senyawa dengan struktur yang lebih kompleks, densitas gugus polar yang lebih tinggi, dan jumlah pusat kiral yang lebih banyak seringkali ditemukan pada antimikroba dibandingkan obat lain, yang memengaruhi penetrasi seluler dan perilaku farmakodinamiknya (Timofeeva & Kleshcheva, 2011).

Sifat amfifilik peptida antimikroba, yang ditandai dengan adanya muatan dan hidrofobisitas pada strukturnya, merupakan faktor krusial yang memfasilitasi interaksi efektif dengan membran sel bakteri. Kemampuan amfifilik ini memungkinkan peptida untuk menargetkan dan mengganggu integritas membran sel mikroorganisme, yang merupakan langkah penting dalam mekanisme aksi antimikroba (Sharma et al., 2024). Selain sifat amfifilik, ukuran molekul juga berperan signifikan dalam efektivitas antimikroba, terutama dalam hal penetrasi ke dalam sel bakteri. Molekul dengan berat kurang dari 500 Dalton (Da) umumnya lebih mudah menembus membran luar bakteri Gram-negatif, yang dikenal sebagai penghalang yang tangguh; sebaliknya, peptida dengan ukuran lebih dari 1 kiloDalton (kDa) dapat mengalami hambatan dalam proses penetrasi ini (Alami, 2021). Dengan demikian, kombinasi sifat amfifilik dan ukuran molekul yang optimal sangat menentukan potensi dan spektrum aktivitas suatu agen antimikroba.

2. Faktor terkait Mikroorganisme

a. Jenis Mikroorganisme

Jenis mikroorganisme menentukan struktur dan komposisi sel, yang memengaruhi permeabilitas antibiotik. Bakteri Gram-negatif memiliki membran luar yang mengandung lipopolisakarida yang berfungsi sebagai penghalang terhadap banyak antibiotik hidrofobik, menjadikannya lebih resisten dibandingkan Gram-positif (Nikaido, 2003; Silhavy, Kahne, & Walker,

2010; Brennan & Nikaido, 1995). Sementara itu, mikobakteri seperti *Mycobacterium tuberculosis* memiliki dinding sel kaya akan asam mikolat yang juga menghambat penetrasi antibiotik (Brennan & Nikaido, 1995).

b. Status Fisiologis

Status fisiologis, khususnya fase pertumbuhan mikroorganisme, sangat berpengaruh terhadap efektivitas antimikroba. Antibiotik seperti beta-laktam bekerja optimal saat mikroorganisme berada pada fase logaritmik karena target seperti enzim sintesis dinding sel aktif pada fase ini (Tuomanen et al., 1986). Sebaliknya, pada fase stasioner atau dorman, aktivitas metabolik menurun sehingga efektivitas antibiotik berkurang drastis (Lewis, 2007; Gefen & Balaban, 2009). Hal ini juga menjelaskan mengapa terapi infeksi kronik memerlukan durasi dan pendekatan yang berbeda (Lewis, 2007).

c. Mekanisme Resistensi dan Adaptasi

1) Perubahan Target Obat

Mutasi pada target antibiotik dapat mengurangi afinitas pengikatan, menyebabkan kegagalan terapi. Misalnya, mutasi pada penicillin-binding proteins (PBPs) menyebabkan resistensi terhadap beta-laktam (Spratt, 1994). Hal serupa terjadi pada mutasi gen *gyrA* dan *parC* yang menyebabkan resistensi terhadap fluoroquinolon (Piddock, 1999; Davies & Davies, 2010). Mutasi pada target seperti PBPs dan gen *gyrA/parC* telah menyebabkan resistensi terhadap β -laktam dan fluoroquinolon pada patogen klinis, termasuk *P. aeruginosa* (Darby et al., 2023).

2) Inaktivasi Enzimatis

Bakteri dapat menghasilkan enzim yang mampu menghancurkan atau menginaktivasi antibiotik, seperti beta-laktamase yang memecah cincin beta-laktam (Li et al., 2017a). Enzim lain termasuk aminoglikosida-modifying enzymes dan

kloramfenikol asetiltransferase yang memodifikasi struktur antibiotik sehingga tidak aktif. Peran β -laktamase – termasuk ESBL, AmpC, dan carbapenemase seperti NDM-1 – merupakan mekanisme penting resistensi terhadap β -laktam dan sefalosporin modern (Alhamoud et al., 2021).

3) Mekanisme Efluks (Pompa Pengeluaran Obat)

Pompa efluks merupakan sistem transport aktif yang mengeluarkan antibiotik dari dalam sel, mencegah akumulasi hingga konsentrasi efektif (Li et al., 2017a). Sistem seperti AcrAB-TolC pada *Escherichia coli* memungkinkan resistensi terhadap berbagai kelas antibiotik. RND efflux pump seperti MexABOprM (pada *P. aeruginosa*) atau AdeABC (pada *A. baumannii*) meningkatkan resistensi multidrug dengan mengurangi akumulasi antibiotik intraseluler (Darby et al., 2023).

4) Penurunan Permeabilitas Membran

Beberapa bakteri menurunkan ekspresi atau mengubah struktur porin, yang berfungsi sebagai jalur masuk antibiotik. Akibatnya, transportasi pasif antibiotik menjadi terhambat. Hal ini umum ditemukan pada bakteri Gram-negatif yang menunjukkan resistensi terhadap sefalosporin dan fluoroquinolon. Modifikasi porin seperti OprD (contohnya pada bakteri *P. aeruginosa*) atau perubahan lipid dan protein membran luar dapat mengurangi masuknya antibiotik, sehingga meningkatkan resistensi (Pedersen et al., 2012).

5) Pembentukan Biofilm

Biofilm adalah komunitas mikroorganisme yang dilapisi matriks ekstraseluler, yang memberikan perlindungan fisik dan kimia terhadap antibiotik (Sauer et al., 2022). Sel dalam biofilm juga cenderung berada dalam keadaan metabolik rendah, yang membuat mereka jauh lebih toleran terhadap agen

antimikroba (Bravo-Chaucanés et al., 2022). Pembentukan biofilm inilah yang mikroorganisme menjadi lebih tahan terhadap antimikroba.

d. Ukuran Inokulum

Ukuran inokulum berpengaruh terhadap efikasi terapi, karena semakin besar jumlah bakteri, semakin besar inokulum yang meningkatkan risiko resistensi melalui efek peningkatan produksi enzim inaktivator dan variasi populasi yang lebih besar (Pulingam et al., 2022). Hal ini mempengaruhi efikasi terapi melalui interaksi farmakokinetik-farmakodinamik fenomena ini dikenal sebagai *inoculum effect*.

3. Faktor Lingkungan

a. pH & garam: Ion kuat atau pH ekstrem dapat menurunkan aktivitas peptida. Peptida antimikroba seringkali sensitif terhadap perubahan lingkungan ekstrem; pH yang terlalu rendah atau terlalu tinggi, serta keberadaan ion kuat dalam konsentrasi tinggi, dapat menurunkan aktivitas antimikroba secara signifikan (Girdhar et al., 2024). Hal ini terjadi karena kondisi tersebut dapat memengaruhi struktur sekunder dan tersier peptida, mengubah muatan listriknya, atau memicu agregasi, sehingga mengganggu interaksinya dengan membran sel mikroorganisme. Untuk mengatasi tantangan ini, inovasi formulasi telah dikembangkan. Misalnya, penggunaan formulasi liposomal atau modifikasi kimia pada peptida, seperti amidasi N-terminal, terbukti dapat meningkatkan stabilitas peptida dalam kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan, sehingga menjaga aktivitas antimikrobanya tetap optim (Girdhar et al., 2024).

b. Aktivitas terhadap biofilm

Kemampuan mikroorganisme untuk membentuk biofilm menjadi salah satu faktor paling signifikan yang memengaruhi efektivitas agen antimikroba, dan merupakan tantangan besar dalam penanganan infeksi,

terutama yang bersifat kronis. Biofilm adalah komunitas bakteri yang terlindungi dalam matriks polimer ekstraseluler, yang memberikan peningkatan resistensi substansial terhadap antimikroba—bahkan dapat mencapai hingga 1000 kali lipat dibandingkan sel planktonik (sel tunggal). Resistensi yang meningkat ini disebabkan oleh berbagai mekanisme, termasuk penetrasi agen antimikroba yang terhambat ke dalam matriks biofilm, perubahan fisiologi mikroba di dalam biofilm, dan adanya sel persister yang metabolik tidak aktif. Peptida antimikroba sintetik menunjukkan potensi besar dalam mengatasi masalah ini karena kemampuannya untuk menembus matriks biofilm, menjadikannya penting dalam penanganan infeksi kronis (Bravo-Chaucanés et al., 2022) Pemahaman mendalam tentang siklus hidup biofilm, termasuk pembentukan dan dispersinya, sebagaimana dibahas oleh (Sauer et al., 2022) sangat penting untuk mengembangkan strategi yang dapat mengganggu resistensi yang diinduksi biofilm dan meningkatkan kerentanan bakteri terhadap terapi antimikroba yang ada.

c. Inovasi Formulasi

Inovasi formulasi berperan krusial dalam meningkatkan efikasi dan keamanan agen antimikroba, khususnya dalam konteks aplikasi dan pengembangan terapi baru. Salah satu pendekatan yang menonjol adalah pemanfaatan nano-konjugasi dan hidrogel peptida. Struktur seperti hidrogel yang terbentuk dari peptida, sebagaimana diteliti oleh (Copling et al., 2023) secara signifikan memfasilitasi aplikasi topikal antimikroba pada luka. Formulasi semacam ini tidak hanya meningkatkan stabilitas dan ketersediaan agen di lokasi infeksi, tetapi juga dapat mengurangi frekuensi aplikasi dan meminimalkan efek samping sistemik. Seiring dengan kemajuan material, integrasi teknologi modern seperti desain berbasis kecerdasan buatan (*AI-driven design*) dan

strategi sinergi terapi juga telah membuka jalan baru. Kombinasi desain peptida antimikroba dengan algoritma prediksi yang didukung AI, memungkinkan identifikasi kandidat peptida dengan aktivitas yang lebih tinggi dan profil toksisitas yang lebih rendah (Szymczak & Szczurek, 2023). Pendekatan inovatif ini memungkinkan perancangan antimikroba yang lebih bertarget dan efisien, menjanjikan solusi yang lebih baik untuk mengatasi tantangan resistensi antimikroba yang terus berkembang.

E. Aplikasi dan Implikasi

Pemahaman yang mendalam tentang karakterisasi antimikroba dan faktor-faktor yang memengaruhi aktivitasnya memiliki implikasi luas di berbagai bidang, membentuk landasan untuk inovasi dan strategi penanggulangan yang efektif.

1. Pengembangan Obat Antimikroba Baru

Karakterisasi antimikroba merupakan tahap fundamental dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru. Melalui serangkaian pengujian yang cermat, peneliti dapat mengidentifikasi target potensial dalam mikroorganisme, mengevaluasi efikasi senyawa baru terhadap berbagai spektrum mikroba, dan memahami bagaimana faktor-faktor lingkungan serta respons inang memengaruhi aktivitasnya.

2. Uji *In Vitro* dan *In Vivo* yang Terstruktur

Memastikan bahwa kandidat obat memiliki potensi klinis yang kuat, bergerak dari tahap identifikasi awal hingga uji klinis lanjutan (Girdhar et al., 2024). Proses ini sangat penting untuk merancang agen yang lebih efektif, selektif, dan memiliki profil keamanan yang lebih baik, guna mengatasi infeksi yang semakin kompleks.

3. Pemantauan Resistensi Antimikroba

Karakterisasi antimikroba sangat esensial untuk pemantauan berkelanjutan terhadap resistensi antimikroba, yang telah menjadi salah satu krisis kesehatan global terbesar

saat ini. Melalui pengujian kerentanan rutin di laboratorium, para profesional dapat mendeteksi munculnya pola resistensi baru pada isolat klinis, melacak penyebarannya, dan mengidentifikasi gen atau mekanisme resistensi yang mendasarinya. Data epidemiologis ini memiliki nilai yang tak ternilai untuk memandu kebijakan penggunaan antibiotik yang bijak (antimicrobial stewardship), mengembangkan pedoman terapi empiris yang tepat bagi dokter, dan menerapkan langkah-langkah pengendalian infeksi yang efektif di fasilitas kesehatan untuk membatasi penyebaran bakteri resisten.

4. Desinfeksi dan Sterilisasi di Fasilitas Kesehatan dan Industri

Aplikasi prinsip karakterisasi antimikroba meluas secara signifikan ke praktik desinfeksi dan sterilisasi, yang merupakan pilar utama dalam menjaga keamanan di fasilitas kesehatan, industri makanan, dan berbagai lingkungan lainnya. Pemilihan desinfektan dan antiseptik yang tepat, serta penentuan konsentrasi dan waktu kontak yang optimal untuk penggunaannya, didasarkan pada pemahaman yang komprehensif tentang spektrum aktivitasnya dan bagaimana faktor lingkungan (seperti keberadaan bahan organik, nilai pH, atau suhu) dapat memengaruhi efikasinya. Hal ini krusial untuk memastikan bahwa lingkungan aman bagi pasien dan pekerja, serta untuk mencegah kontaminasi silang yang dapat menyebabkan penyebaran infeksi atau kerusakan produk.

5. Keamanan Pangan dan Pengawetan

Dalam industri pangan, karakterisasi antimikroba sangat penting untuk menjamin keamanan produk makanan dan memperpanjang masa simpannya. Bahan pengawet antimikroba alami maupun sintetik, serta metode pengolahan pangan, dirancang berdasarkan kemampuan mereka untuk secara efektif menghambat pertumbuhan mikroorganisme perusak dan patogen yang dapat menyebabkan penyakit bawaan makanan. Pemahaman yang

mendalam tentang bagaimana faktor-faktor seperti nilai pH makanan, komposisi nutrisi, kadar air, dan suhu penyimpanan memengaruhi aktivitas antimikroba membantu para ilmuwan pangan dalam mengembangkan strategi pengawetan yang efektif, aman bagi konsumen, dan tidak mengorbankan kualitas organoleptik produk.

6. Tantangan dan Prospek Masa Depan

Meskipun telah dicapai kemajuan signifikan dalam karakterisasi antimikroba dan pemahaman tentang faktor-faktor yang memengaruhinya, tantangan besar tetap ada, terutama dalam menghadapi peningkatan resistensi antimikroba yang terus-menerus dan kemunculan patogen baru yang sulit ditangani. Prospek masa depan dalam bidang ini berpusat pada pengembangan metode karakterisasi yang lebih cepat, lebih sensitif, dan lebih presisi, termasuk penerapan teknologi canggih seperti sistem berbasis mikofluida dan desain kandidat obat berbasis kecerdasan buatan (*AI-driven design*) untuk mempercepat identifikasi agen antimikroba baru. Selain itu, fokus penelitian dan pengembangan juga akan terus mengarah pada penemuan agen yang secara efektif menargetkan biofilm, identifikasi molekul dengan mekanisme aksi yang benar-benar baru, serta eksplorasi strategi terapi kombinasi yang sinergis, yang semuanya merupakan langkah kunci untuk mengatasi krisis resistensi antimikroba dan menjaga efikasi terapi infeksi di masa mendatang.

F. Kesimpulan

Bab ini telah mengulas secara komprehensif berbagai aspek karakterisasi antimikroba dan faktor-faktor yang secara signifikan memengaruhi aktivitasnya. Kita telah membahas metode-metode utama karakterisasi, mulai dari teknik kualitatif seperti uji difusi cakram hingga metode kuantitatif yang presisi untuk menentukan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM), serta pendekatan khusus seperti uji biofilm, sitotoksitas, *in vivo*, dan teknik molekuler.

Lebih lanjut, bab ini menguraikan faktor-faktor penting yang memengaruhi efikasi antimikroba, meliputi karakteristik agen itu sendiri (struktur kimia, konsentrasi, durasi paparan, formulasi, dan mekanisme aksi), sifat-sifat mikroorganisme target (jenis, status fisiologis, mekanisme resistensi, dan ukuran inokulum), serta kondisi lingkungan (pH, suhu, kehadiran bahan organik, komposisi media, dan interaksi dengan senyawa lain). Setiap faktor ini berinteraksi secara dinamis, membentuk lanskap kompleks yang menentukan hasil akhir dari aksi antimikroba.

DAFTAR PUSTAKA

- Alami, N. (2021). *BAKTERIOLOGI SPESIES KOSMOPOLIT*.
<https://www.researchgate.net/publication/354492714>
- Alhamoud, M. A., Salloom, I. Z., Mohiuddin, S. S., AlHarbi, T. M., Batouq, F., Alfrayyan, N. Y., Alhashem, A. I., & Alaskar, M. (2021). A Comprehensive Review Study on Glomerulonephritis Associated With Post-streptococcal Infection. *Cureus*, 13(12), 6–12.
<https://doi.org/10.7759/cureus.20212>
- Bravo-Chaucanés, C. P., Vargas-Casanova, Y., Chitiva-Chitiva, L. C., Ceballos-Garzon, A., Modesti-Costa, G., & Parra-Giraldo, C. M. (2022). Evaluation of anti-Candida potential of Piper nigrum extract in inhibiting growth, yeast-hyphal transition, virulent enzymes, and biofilm formation. *Journal of Fungi*, 8(8), 784.
- Copling, A., Akantibila, M., Kumaresan, R., Fleischer, G., Cortes, D., Tripathi, R. S., Carabetta, V. J., & Vega, S. L. (2023). Recent Advances in Antimicrobial Peptide Hydrogels. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7563.
<https://doi.org/10.3390/ijms24087563>
- Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, 21(5), 280–295.
- Girdhar, M., Sen, A., Nigam, A., Oswalia, J., Kumar, S., & Gupta, R. (2024). Antimicrobial peptide-based strategies to overcome antimicrobial resistance. *Archives of Microbiology*, 206(10), 411.
- Haley, E., Cockerill, F. R., Pesano, R. L., Festa, R. A., Luke, N., Mathur, M., Chen, X., Havrilla, J., & Baunoch, D. (2024). Pooled antibiotic susceptibility testing performs within CLSI standards for validation when measured against broth microdilution and disk diffusion antibiotic susceptibility testing of cultured isolates. *Antibiotics*, 13(12), 1214.

- Hossain, T. J. (2024). Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 14(2), 97–115.
- Jorgensen, J. H., Hindler, J. F., Reller, L. B., & Weinstein, M. P. (2007). New consensus guidelines from the Clinical and Laboratory Standards Institute for antimicrobial susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 44(2), 280–286.
- Kolesnik-Goldmann, N., Seth-Smith, H. M. B., Haldimann, K., Imkamp, F., Roloff, T., Zbinden, R., Hobbie, S. N., Egli, A., & Mancini, S. (2023). Comparison of disk diffusion, E-test, and broth microdilution methods for testing in vitro activity of cefiderocol in *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*, 12(7), 1212.
- Li, J., Xie, S., Ahmed, S., Wang, F., Gu, Y., Zhang, C., Chai, X., Wu, Y., Cai, J., & Cheng, G. (2017a). Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 364.
- Li, J., Xie, S., Ahmed, S., Wang, F., Gu, Y., Zhang, C., Chai, X., Wu, Y., Cai, J., & Cheng, G. (2017b). Antimicrobial activity and resistance: influencing factors. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 364.
- Macielag, M. J. (2012). Chemical properties of antimicrobials and their uniqueness. In *Antibiotic discovery and development* (pp. 793–820). Springer.
- Pedersen, J. S., Oliveira, C. L. P., Hübschmann, H. B., Arleth, L., Manniche, S., Kirkby, N., & Nielsen, H. M. (2012). Structure of immune stimulating complex matrices and immune stimulating complexes in suspension determined by small-angle X-ray scattering. *Biophysical Journal*, 102(10), 2372–2380. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2012.03.071>

- Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Lakshmanan, M., Chin, C. F., & Sudesh, K. (2022). Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 170, 106103.
- Rzycki, M., Gładysiewicz-Kudrawiec, M., & Kraszewski, S. (2024). Molecular guidelines for promising antimicrobial agents. *Scientific Reports*, 14(1), 4641.
- Sauer, K., Stoodley, P., Goeres, D. M., Hall-Stoodley, L., Burmølle, M., Stewart, P. S., & Bjarnsholt, T. (2022). The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*, 20(10), 608–620.
- Sharma, L., Khurana, D., Patel, P., Khare, S., & Kurmi, B. D. (2024). Advancements in micellar formulation: drug delivery vehicle for water-insoluble drugs. *Recent Advances in Drug Delivery and Formulation: Formerly Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 18(3), 188–207.
- Szymczak, P., & Szczurek, E. (2023). Artificial intelligence-driven antimicrobial peptide discovery. <http://arxiv.org/abs/2308.10921>
- Timofeeva, L., & Kleshcheva, N. (2011). Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 89(3), 475–492.
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277.

BAB 11 | STRATEGI PENINGKATAN KEMAMPUAN PRODUKSI ANTIMIKROBA

apt. Fhahri Mubarak, S.Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Peningkatan kemampuan produksi antimikroba menjadi prioritas penting dalam riset bioteknologi modern, terutama dalam merespons meningkatnya fenomena resistensi antimikroba global. Antibiotik konvensional seperti penisilin dan streptomisin yang dahulu sangat efektif, kini menghadapi tantangan besar akibat munculnya bakteri resisten seperti *MRSA*, *Klebsiella pneumoniae* multi-resisten, dan lainnya (Huy, 2024) (*Antimicrobial Resistance, Hypervirulent Klebsiella pneumoniae - Global situation*, no date). Dalam konteks ini, eksplorasi sumber antimikroba baru dan strategi untuk meningkatkan produktivitasnya menjadi sangat relevan, terutama dari mikroorganisme yang berasal dari lingkungan ekstrem atau belum banyak diteliti, seperti tanah karst (Mubarak, Rante and Djide, no date) (Sami, Alam and Rante, 2025).

Salah satu mikroorganisme yang berperan penting adalah *Actinomycetes*, khususnya genus *Streptomyces*, yang dikenal sebagai penghasil utama metabolit sekunder dengan aktivitas antimikroba (Alam *et al.*, 2022) (Zougagh *et al.*, 2025). Lingkungan unik seperti Taman Wisata Alam Bantimurung di Sulawesi Selatan, yang memiliki karakteristik geologis batuan karst, menjadi habitat potensial bagi aktinomisetes yang berbeda secara genetik dan metabolik dari isolat konvensional (Rante *et al.*, 2024). Penelitian “Isolasi dan Aktivitas Antimikroba *Actinomycetes* dari Tanah Karst Taman Wisata Bantimurung”

menunjukkan bahwa sumber lokal ini menyimpan kekayaan mikroba yang dapat menghasilkan senyawa antimikroba baru yang menjanjikan, namun kuantitas produksi di laboratorium masih tergolong rendah.

Oleh karena itu, penting untuk merancang strategi peningkatan produksi antimikroba dari isolat tersebut. Strategi ini melibatkan pendekatan multidisipliner seperti rekayasa genetik, optimasi kondisi fermentasi, penggunaan elicitor, hingga teknologi berbasis *omics* (Mannaa *et al.*, 2021) (Shi *et al.*, 2022) ('2025 | Microbial Engineering and Fermentation', no date). Dengan merancang pendekatan terpadu, harapannya senyawa bioaktif dari sumber lokal seperti Bantimurung dapat dikembangkan menjadi kandidat antibiotik baru yang tidak hanya efektif, tetapi juga dapat diproduksi secara efisien untuk kebutuhan industri kesehatan dan pertanian (Yook *et al.*, 2025). Pendekatan ini juga sejalan dengan visi nasional dalam mewujudkan kemandirian biofarmasi dan kontribusi pada *Indonesia Emas 2045 (BPOM Dukung Penuh Industri Farmasi Indonesia untuk Kemandirian Farmasi Nasional | Badan Pengawas Obat dan Makanan*, no date).

B. Modifikasi Genetik Mikroorganisme

Modifikasi genetik merupakan strategi utama dalam meningkatkan produksi senyawa antimikroba dengan cara merekayasa jalur metabolisme mikroorganisme penghasil, seperti *Actinomycetes*. Mikroba ini secara alami memiliki potensi besar dalam menghasilkan metabolit sekunder, namun ekspresinya sering kali bersifat laten atau kurang optimal dalam kondisi laboratorium. Dengan pendekatan *metabolic engineering*, para peneliti dapat mengarahkan dan mengintensifkan jalur biosintesis antimikroba melalui manipulasi genetik yang presisi (*Production of Biopharmaceuticals on Genetically Modified Organisms* | SpringerLink, no date).

Beberapa teknik yang umum digunakan meliputi *gene overexpression* (memperkuat ekspresi gen penghasil senyawa aktif), *gene knockout* (menghilangkan gen penghambat produksi),

serta *pathway refactoring* (penyusunan ulang jalur biosintesis untuk efisiensi maksimal). Salah satu revolusi teknologi dalam bidang ini adalah penggunaan sistem CRISPR/Cas9, yang memungkinkan aktivasi *silent biosynthetic gene clusters* (BGCs) pada genom *Actinomycetes*. Dengan teknologi ini, gen-gen potensial yang sebelumnya tidak terekspresi dapat diaktifkan sehingga menghasilkan senyawa bioaktif baru atau dalam jumlah lebih tinggi (He *et al.*, 2024).

Terkait dengan penelitian “Isolasi dan Aktivitas Antimikroba *Actinomycetes* dari Tanah Karst Taman Wisata Bantimurung,” isolat yang telah menunjukkan aktivitas antimikroba dapat dijadikan kandidat untuk modifikasi genetik lanjutan. Misalnya, setelah dilakukan *whole genome sequencing* terhadap isolat unggulan, kluster gen penghasil metabolit aktif dapat diidentifikasi dan diekspresikan secara berlebih menggunakan plasmid ekspresi atau dengan aktivasi regulator genetik. Ini membuka jalan untuk menciptakan strain unggul hasil rekayasa yang mampu menghasilkan senyawa antimikroba dalam jumlah signifikan dan konsisten, mendukung skala industri farmasi dan biofarmaka ke depan (Hu *et al.*, 2020).

C. Optimasi Kondisi Fermentasi

Optimasi kondisi fermentasi merupakan pendekatan kunci dalam meningkatkan produktivitas senyawa antimikroba dari mikroorganisme seperti *Actinomycetes*. Meskipun secara genetik mikroba tersebut memiliki kapasitas biosintetik tinggi, ekspresi metabolit sekundernya sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan dan nutrisi yang tersedia selama proses kultur. Parameter fisik seperti suhu (biasanya optimal pada 28–30 °C), pH (sekitar netral 6,8–7,2), aerasi, serta komposisi medium tumbuh (sumber karbon dan nitrogen) memainkan peran sentral dalam mengatur aktivitas biosintetik mikroba tersebut. Oleh karena itu, pendekatan *Design of Experiment* (DoE) seperti Response Surface Methodology (RSM) sering digunakan untuk mengidentifikasi kombinasi kondisi optimal yang meningkatkan yield produksi (Mulyani *et al.*, 2023).

Medium fermentasi juga memegang peran vital dalam memicu ekspresi metabolit bioaktif. Sebagai contoh, media kaya seperti ISP2 atau M1 dapat merangsang produksi antibiotik pada isolat *Streptomyces*. Penambahan prekursor biosintetik tertentu (misalnya asam amino aromatik atau glukosa sebagai sumber karbon utama) terbukti dapat mendorong produksi senyawa spesifik. Dalam konteks isolat dari Bantimurung, uji coba berbagai formulasi medium dapat digunakan untuk melihat respons fenotipik yang muncul, termasuk variasi warna, zona hambat, dan konsentrasi produk dalam medium. Monitoring ini dapat dilakukan dengan menggunakan analisis kromatografi (TLC atau HPLC) untuk mendeteksi perubahan kuantitatif maupun kualitatif senyawa bioaktif (Panigrahi *et al.*, no date).

Selain komposisi medium, strategi fermentasi seperti *batch*, *fed-batch*, dan *continuous fermentation* juga turut berkontribusi dalam menentukan efisiensi produksi. Metode *fed-batch*, misalnya, memungkinkan suplai nutrisi secara bertahap yang dapat menghindari akumulasi produk toksik atau kondisi stress yang menurunkan biosintesis. Dalam skenario pengembangan produk dari isolat karst Bantimurung, pendekatan ini dapat membantu meningkatkan stabilitas dan akumulasi senyawa antimikroba. Skala kecil fermentasi dapat dimulai menggunakan shaker flask, lalu ditransisikan ke fermentor mini untuk pengujian lebih lanjut terhadap dinamika produksi dan kebutuhan oksigen (ISP2 - *ActinoBase*, no date) (Efendi, Budiarti and Lestari, 2024).

Menariknya, penggunaan teknik *co-culture*—yaitu memfermentasikan dua atau lebih mikroba bersama-sama—dapat pula merangsang produksi senyawa baru yang tidak muncul pada kultur tunggal. Hal ini terjadi karena interaksi mikroba dapat memicu mekanisme kompetisi atau sinyal-sinyal antarspesies yang mengaktifkan jalur biosintesis laten. Dalam konteks isolat Bantimurung, *co-culture* dengan mikroba endofit atau jamur dari lingkungan karst yang sama dapat menjadi pendekatan inovatif dalam eksplorasi potensi biosintetik baru. Keseluruhan strategi fermentasi ini merupakan jembatan

penting dari penemuan senyawa ke arah komersialisasi dalam industri biofarmaka (Li *et al.*, 2025) (Jaiswal *et al.*, 2025).

D. Pemanfaatan Biosintesis yang Diinduksi

Biosintesis metabolit sekunder seperti antimikroba pada mikroorganisme umumnya terjadi dalam kondisi tertentu yang memicu atau “menginduksi” jalur biosintetik. Dalam kondisi laboratorium standar, ekspresi senyawa bioaktif ini cenderung rendah atau tidak terdeteksi karena mikroorganisme tidak berada dalam tekanan lingkungan yang merangsang produksi senyawa tersebut. Oleh karena itu, pendekatan elicitation – yaitu memberikan stimulus tertentu untuk mengaktivasi ekspresi gen biosintetik – merupakan strategi kunci untuk meningkatkan yield metabolit antimikroba (*Unlocking nature's treasure trove: biosynthesis and elicitation of secondary metabolites from plants | Plant Growth Regulation*, no date) (Strzemska *et al.*, 2025).

1. Elicitasi Abiotik

- a. Elicitor abiotik adalah rangsangan non-hayati, seperti logam berat (Cu^{2+} , Zn^{2+}), garam (NaCl), pH ekstrem, cahaya UV, atau suhu tinggi/rendah.
- b. Mekanisme kerjanya melibatkan tekanan lingkungan yang mengganggu homeostasis sel, sehingga mikroorganisme mengaktifkan sistem pertahanan berupa produksi metabolit sekunder.
- c. Dalam konteks isolat dari Bantimurung, uji elicitation menggunakan Cu^{2+} atau stres osmotik (penambahan NaCl) bisa merangsang jalur biosintetik laten untuk menghasilkan senyawa baru atau memperkuat aktivitas antimikroba isolat lokal.

2. Elicitasi Biotik

- a. Rangsangan berasal dari makhluk hidup lain, seperti ekstrak tanaman, polisakarida mikroba, atau bahkan mikroorganisme lain (*co-culture*).

- b. Interaksi biotik ini dapat meniru kondisi kompetisi atau simbiosis di alam, yang secara alami merangsang mikroba memproduksi metabolit sebagai bentuk pertahanan atau sinyal.
- c. Misalnya, penambahan ekstrak tumbuhan khas Bantimurung atau co-culture dengan jamur endofit dapat memicu jalur produksi senyawa antimikroba spesifik pada isolat *Actinomycetes* lokal.

3. Sinyal Molekuler dan Quorum Sensing

- a. Banyak *Actinomycetes*, terutama *Streptomyces*, menggunakan molekul sinyal seperti γ -butyrolactones (GBLs) dalam mekanisme *quorum sensing* untuk mengatur ekspresi gen biosintetik secara populasi-tergantung.
- b. Penambahan senyawa sinyal eksternal atau peningkatan kepadatan sel dapat digunakan untuk mensinkronkan ekspresi gen BGC secara kolektif.
- c. Eksperimen terhadap isolat Bantimurung dengan menambahkan senyawa sinyal seperti A-factor bisa menjadi pendekatan elegan untuk meningkatkan biosintesis senyawa antimikroba secara endogen.

4. Epigenetik dan Modifikasi Regulasi

- a. Senyawa epigenetik seperti sodium butyrate, 5-azacytidine, atau valproic acid dapat menghambat enzim histon deasetilase dan memicu aktivasi jalur biosintetik yang tersembunyi (*cryptic pathways*).
- b. Pendekatan ini telah berhasil digunakan pada fungi dan bakteri untuk meningkatkan keragaman senyawa bioaktif yang dihasilkan.
- c. Dalam riset lanjutan terhadap isolat tanah karst Bantimurung, strategi ini bisa diterapkan untuk menemukan metabolit baru yang belum pernah dideteksi sebelumnya dalam kondisi kultur standar.

Secara keseluruhan, pemanfaatan elicitor sebagai alat untuk manipulasi ekspresi jalur biosintesis adalah pendekatan bernilai tinggi yang relatif efisien dan tidak memerlukan perubahan genetik permanen. Teknik ini menjadi sangat relevan

dan aplikatif untuk pengembangan antimikroba dari isolat lokal seperti *Actinomyces* Bantimurung, mendukung eksplorasi sumber daya hayati nusantara dalam konteks bioteknologi hijau dan kemandirian farmasi.

E. Pendekatan Berbasis Omik

Pendekatan *omics* merupakan strategi komprehensif yang melibatkan analisis menyeluruh terhadap komponen genetik, transkriptomik, dan metabolik mikroorganisme. Tujuannya adalah memahami secara sistemik bagaimana suatu mikroba menghasilkan senyawa bioaktif, dan bagaimana jalur tersebut dapat dimodulasi atau dioptimalkan. Penerapan *multi-omics* memberikan peta molekuler yang memungkinkan rekayasa yang lebih tepat sasaran, terutama bagi isolat lokal seperti yang ditemukan di Bantimurung (Arikan and Muth, 2023) (*Integrative Multi-Omics Approaches for Identifying and Characterizing Biological Elements in Crop Traits: Current Progress and Future Prospects*, no date) (Al Khazindar, El-Senousy and Abuhadema, 2024).

1. Genomik: Mengungkap Klaster Gen Biosintetik (BGCs)

- a. Analisis genomik memungkinkan identifikasi klaster gen biosintesis antimikroba, seperti *non-ribosomal peptide synthetase* (NRPS), *polyketide synthase* (PKS), atau kombinasi keduanya.
- b. Dengan tools seperti antiSMASH, klaster BGC pada genom isolat *Streptomyces* dapat dipetakan dan dibandingkan dengan senyawa bioaktif yang diketahui.
- c. Isolat dari Bantimurung yang sudah terbukti memiliki aktivitas antimikroba perlu dilakukan *whole-genome sequencing* untuk mengeksplorasi potensi jalur biosintesis baru atau *cryptic*.

2. Transkriptomik: Memahami Ekspresi Gen

- a. *RNA sequencing* (RNA-seq) digunakan untuk menganalisis ekspresi gen secara global dalam berbagai kondisi pertumbuhan, elicitation, atau stres lingkungan.

- b. Data ini mengungkap gen mana yang aktif selama fase biosintesis metabolit sekunder, sehingga memungkinkan strategi peningkatan ekspresi melalui rekayasa regulator atau kondisi fermentasi.
- c. Contoh aplikasi: membandingkan transkriptom isolat Bantimurung sebelum dan sesudah perlakuan elicitor untuk melihat gen kunci yang terekspresi.

3. Metabolomik: Profiling Senyawa Bioaktif

- a. Dengan teknik seperti LC-MS/MS, GC-MS, atau NMR, kita dapat mendeteksi dan mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder yang diproduksi oleh isolat mikroba.
- b. Metabolomik memberi informasi kuantitatif dan kualitatif terhadap respons terhadap kondisi lingkungan atau perlakuan tertentu.
- c. Pada penelitian isolat Bantimurung, metabolomik dapat digunakan untuk memastikan konsistensi dan keberagaman senyawa antimikroba yang dihasilkan setelah optimalisasi fermentasi atau elicitation.

4. Integrasi Multi-Omik: Strategi Holistik Produksi

- a. Menggabungkan data genomik, transkriptomik, dan metabolomik menghasilkan wawasan mendalam tentang regulasi biosintetik dan potensi manipulasi pada level sistem.
- b. Platform integratif ini memungkinkan pembangunan model metabolik dan prediksi perilaku biosintetik dalam kondisi spesifik.
- c. Pendekatan ini mendukung pengembangan strain isolat unggul Bantimurung menjadi *biofactory* berbasis rekayasa sistemik yang efisien, konsisten, dan layak untuk produksi skala industri.

Pendekatan omik sangat ideal untuk membangun "peta molekuler" dari mikroba lokal, khususnya untuk Indonesia yang kaya keanekaragaman hayati namun masih minim eksploitasi teknologi tinggi dalam riset bioaktif. Dengan menerapkan strategi ini pada isolat bantimurung, bukan hanya kita bisa menghasilkan antibiotik baru, tetapi juga

membangun platform riset kolaboratif yang mendukung pendidikan, inovasi, dan kemandirian biofarmasi nasional.

F. Pemanfaatan Teknologi Nano & Bioteknologi Sintetik

Kemajuan teknologi nano dan rekayasa biologis sintetik (*synthetic biology*) membuka peluang baru dalam optimalisasi produksi dan efektivitas senyawa antimikroba. Pendekatan ini memungkinkan manipulasi di luar kapasitas metabolisme alami mikroorganisme serta peningkatan stabilitas dan pengantaran senyawa antimikroba secara presisi (Kassab, 2025).

1. Nanoenkapsulasi untuk Stabilitas dan Targeted Delivery

a. Prinsip: Nanoenkapsulasi menggunakan carrier berbasis nanopartikel (liposom, nanopartikel polimer, silica, atau logam) untuk mengemas senyawa bioaktif. Hal ini meningkatkan:

- 1) Stabilitas senyawa terhadap degradasi enzimatik atau lingkungan (pH, cahaya)
- 2) Bioavailabilitas dan waktu paruh senyawa dalam tubuh atau lingkungan aplikasi
- 3) *Targeted delivery* ke lokasi infeksi atau sel target

b. Aplikasi pada isolat Bantimurung: Senyawa antimikroba yang dihasilkan oleh *Actinomycetes* lokal yang rentan terhadap degradasi dapat diformulasikan menggunakan teknologi ini sehingga daya hambatnya meningkat dan aplikasinya menjadi lebih luas, termasuk dalam sediaan topikal atau pertanian.

2. Bioteknologi Sintetik: Desain Jalur Biosintetik Buatan

a. Konsep: *Synthetic biology* menggabungkan prinsip rekayasa dengan biologi molekuler untuk mendesain ulang atau menciptakan jalur biosintetik baru di mikroorganisme "chassis" seperti *E. coli*, *Streptomyces coelicolor*, atau *Saccharomyces cerevisiae*.

b. Langkah-langkah umum:

- 1) Kloning dan ekspresi klaster gen biosintetik dari isolat asli ke mikroba model

- 2) Optimasi promotor, ribosome binding sites, dan elemen regulator untuk ekspresi tinggi
 - 3) Kombinasi modul genetik dari berbagai mikroba untuk membuat senyawa hibrida baru
- c. Relevansi untuk isolat Bantimurung:** Jika gen-gen penghasil senyawa antimikroba dari isolat lokal diidentifikasi melalui genomik, mereka dapat diekspresikan ulang secara heterolog di mikroba chassis yang lebih stabil, cepat tumbuh, dan mudah diatur, sehingga produksi senyawa menjadi lebih efisien dan *scalable*.
- 3. Pengembangan Mikroorganisme “Biofactory”**
- a. Biofactory** adalah mikroorganisme hasil rekayasa yang didesain khusus untuk menjadi “pabrik biologis” penghasil senyawa bernilai tinggi, termasuk antibiotik.
 - b. Faktor penting dalam desain biofactory** meliputi:
 - 1) Kemampuan tumbuh cepat dan stabil dalam berbagai kondisi
 - 2) Jalur metabolisme utama dirombak untuk mendukung produksi senyawa target
 - 3) Minimnya gangguan dari senyawa sampingan atau regulasi negatif
 - c. Contoh:** *Streptomyces venezuelae* dapat dimodifikasi untuk memproduksi analog senyawa antimikroba dari isolat karst, namun dengan efisiensi lebih tinggi.
 - d. Pendekatan ini menjanjikan** dalam mengembangkan isolat lokal menjadi platform produksi bioaktif di industri farmasi Indonesia.

Dengan menggabungkan teknologi nano dan sintetik ini, Indonesia tidak hanya dapat menghasilkan kandidat antibiotik baru dari kekayaan hayatinya seperti tanah karst Bantimurung, tetapi juga membangun ekosistem riset translasi yang berkelanjutan dari laboratorium ke pasar.

G. Skalabilitas Produksi dan Proses Hilir

1. Tantangan dalam *Scale-up* Produksi

- a. Produksi antimikroba dalam skala laboratorium umumnya berlangsung dalam kondisi terkendali dan volume kecil (misalnya, <1 L), namun belum mencerminkan efisiensi atau konsistensi dalam skala besar.
- b. Tantangan utama ketika meningkatkan skala produksi meliputi:
 - 1) Penurunan yield akibat perubahan kondisi aerasi, pencampuran, atau waktu reaksi
 - 2) Ketidaksesuaian antara optimasi media di skala kecil dan kinerja bioreaktor besar
 - 3) Biaya produksi meningkat karena bahan baku atau kebutuhan kontrol otomatis
- c. Untuk isolat dari Bantimurung, sebelum dilakukan scale-up, perlu dilakukan uji fermentasi bertingkat (*shaker* → fermentor *bench-scale* → *pilot-scale*) sambil memantau kestabilan dan output senyawa antimikroba.

2. Strategi Optimasi Produksi dalam Skala Industri

- a. Penggunaan *fed-batch* lebih disukai karena memungkinkan pemberian nutrisi bertahap untuk menghindari akumulasi senyawa penghambat atau stres metabolik.
- b. Sistem kontrol otomatis berbasis sensor (pH, DO, suhu, viskositas) dapat diprogram dalam skala besar agar produksi senyawa aktif berlangsung optimal dan reproducible.
- c. Parameter kunci yang perlu distandardisasi:
 - 1) Konsentrasi substrat awal dan laju feeding
 - 2) Rasio aerasi dan agitasi dalam fermentor
 - 3) Waktu panen dan stabilitas senyawa selama penyimpanan

3. Proses Hilir: Isolasi, Pemurnian, dan Karakterisasi

- a. Setelah produksi selesai, proses hilir (*downstream processing*) bertujuan untuk mengekstrak, memurnikan, dan mengkarakterisasi senyawa antimikroba dari media kultur.
- b. Tahapan umum meliputi:
 - 1) **Ekstraksi cair-cair** dengan pelarut organik (misalnya etilasetat)
 - 2) **Adsorpsi resin** (Amberlite, XAD) untuk pemekatan metabolit bioaktif
 - 3) **Kromatografi kolom dan HPLC preparatif** untuk pemisahan fraksi murni
 - 4) **Uji aktivitas terhadap patogen uji** (mis. *S. aureus*, *E. coli*) serta uji sitotoksisitas
- c. Isolat Bantimurung yang telah menunjukkan aktivitas antimikroba dapat dioptimalkan dengan pendekatan ini untuk memperoleh senyawa murni sebagai kandidat obat atau agen antimikroba pertanian.

4. Standarisasi, Formulasi, dan Aplikasi Produk Akhir

Setelah senyawa diisolasi dan dikenali strukturnya (melalui LC-MS/MS, FTIR, atau NMR), perlu dilakukan:

- a. Standarisasi kualitas (purity, potensi, stabilitas)
- b. Pengembangan formulasi sediaan (serbuk, kapsul, salep, biospray)
- c. Evaluasi efektivitas dan stabilitas dalam kondisi penggunaan nyata

Pada skenario komersial, senyawa antimikroba dari isolat bantimurung dapat menjadi bahan aktif dalam produk fitofarmaka, biosanitizer lingkungan, atau antibiotik topikal—mendukung substitusi impor dan inovasi bioindustri nasional.

H. Studi Kasus dan Arah Masa Depan

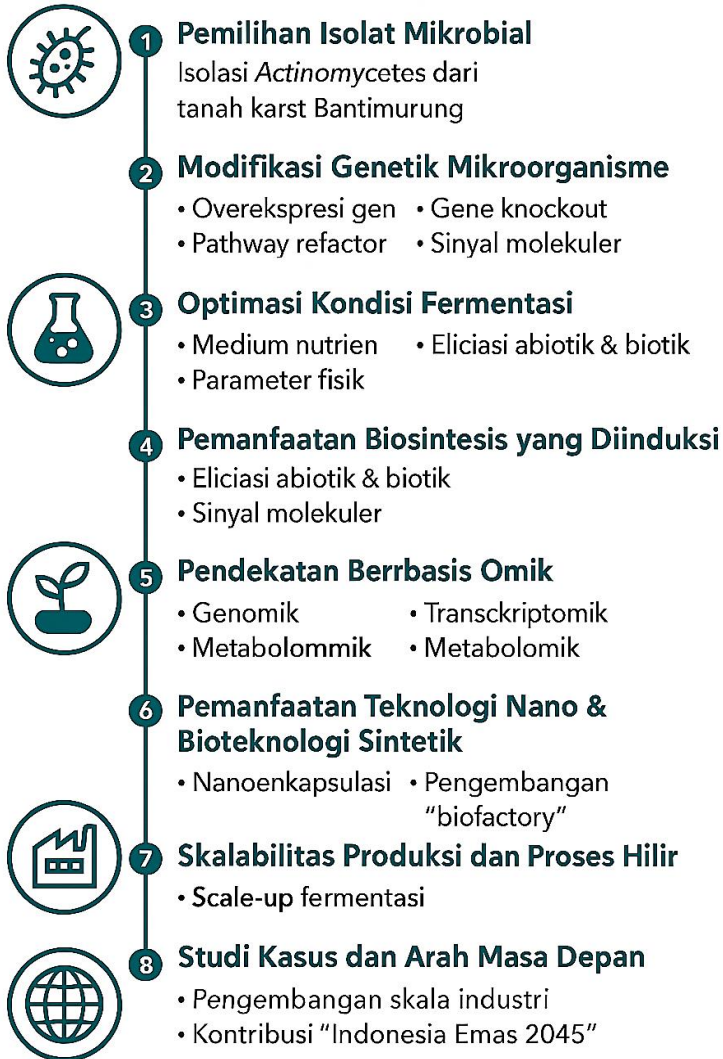
Produksi antibiotik skala industri seperti *erythromycin* dan *rifampicin* menjadi bukti nyata bahwa hasil eksplorasi mikroba dapat ditransformasikan menjadi produk yang mendunia. Keberhasilan ini dicapai melalui perpaduan strategi bioproses,

rekayasa genetik, dan formulasi hilir yang mapan. Studi kasus ini memberikan acuan penting bagi pengembangan isolat lokal dari Indonesia, termasuk *Actinomyces* dari tanah karst Taman Wisata Bantimurung. Isolat-isolat yang telah menunjukkan aktivitas antimikroba dalam skala laboratorium memiliki potensi untuk ditingkatkan produksinya melalui pendekatan terpadu seperti optimalisasi fermentasi, elicitation, rekayasa biosintetik, dan formulasi nano, sebagaimana telah dibahas dalam bab-bab sebelumnya.

Penelitian terhadap tanah karst Bantimurung memperkuat gagasan bahwa Indonesia menyimpan kekayaan hayati unik yang belum sepenuhnya dieksplorasi secara bioteknologis. Isolat yang berasal dari ekosistem batuan karst memiliki peluang tinggi untuk menghasilkan senyawa antimikroba baru berkat tekanan lingkungan yang ekstrem, sehingga mendorong kemampuan adaptif mikroba. Dengan pendekatan berbasis omik dan bioteknologi sintetik, isolat ini dapat ditingkatkan produktivitas dan konsistensinya serta ditransformasikan menjadi biofactory mikroba yang kompatibel dengan industri. Tak hanya sebagai materi penelitian, isolat tersebut juga dapat menjadi sumber daya ajar dan pelatihan dalam program pendidikan tinggi, memperkuat integrasi antara pendidikan, riset, dan inovasi terapan.

Dalam konteks yang lebih luas, eksplorasi mikroba lokal seperti dari Bantimurung mendukung agenda strategis nasional, terutama dalam memperkuat kemandirian bahan baku farmasi dan inovasi berbasis biodiversitas. Ini menjadi kontribusi konkret terhadap visi Indonesia Emas 2045, di mana Indonesia menjadi negara dengan kapasitas riset dan produksi yang tangguh, berdaya saing, dan berdampak langsung terhadap kesejahteraan rakyat. Dengan membangun ekosistem kolaboratif antara akademisi, industri, dan pemerintah, hasil riset mikroba lokal dapat naik kelas dari sekadar hasil jurnal menjadi inovasi nyata yang menyehatkan bangsa dan menumbuhkan ekonomi hijau nasional.

STRATEGI PENINGKATAN KEMAMPUAN PRODUKSI ANTIMIKROBA



DAFTAR PUSTAKA

- '2025 | Microbial Engineering and Fermentation' (no date) ACS BIOT. Available at: <https://acsbiot.org/2025-meetings-microbial-engineering/> (Accessed: 8 July 2025).
- Alam, K. *et al.* (2022) 'Streptomyces: The biofactory of secondary metabolites', *Frontiers in Microbiology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.968053>.
- AlKhazindar, M., El-Senousy, W.M. and Abuhadema, Y. (2024) 'Multi-omics in Viral Microbiome', in I. Mani and V. Singh (eds) *Multi-Omics Analysis of the Human Microbiome: From Technology to Clinical Applications*. Singapore: Springer Nature, pp. 275–294. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-97-1844-3_13.
- Antimicrobial Resistance, Hypervirulent Klebsiella pneumoniae - Global situation* (no date). Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON527> (Accessed: 8 July 2025).
- Arıkan, M. and Muth, T. (2023) 'Integrated multi-omics analyses of microbial communities: a review of the current state and future directions'. Available at: <https://doi.org/10.1039/D3MO00089C>.
- BPOM Dukung Penuh Industri Farmasi Indonesia untuk Kemandirian Farmasi Nasional | Badan Pengawas Obat dan Makanan (no date). Available at: <https://www.pom.go.id/berita/bpom-dukung-penuh-industri-farmasi-indonesia-untuk-kemandirian-farmasi-nasional> (Accessed: 8 July 2025).
- Efendi, F.S., Budiarti, S. and Lestari, Y. (2024) 'Characterization of Antibacterial Compounds from Marine Sponge-associated Streptomyces spp. against Some Pathogenic Bacteria', *HAYATI Journal of Biosciences*, 32(1), pp. 55–69. Available at: <https://doi.org/10.4308/hjb.32.1.55-69>.

- He, F. *et al.* (2024) 'CRISETR: an efficient technology for multiplexed refactoring of biosynthetic gene clusters', *Nucleic Acids Research*, 52(18), pp. 11378–11393. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae781>.
- Hu, D. *et al.* (2020) 'Exploring the Potential of Antibiotic Production From Rare Actinobacteria by Whole-Genome Sequencing and Guided MS/MS Analysis', *Frontiers in Microbiology*, 11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01540>.
- Huy, T.X.N. (2024) 'Overcoming *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance: new insights into mechanisms and drug discovery', *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 13(1), p. 13. Available at: <https://doi.org/10.1186/s43088-024-00470-4>.
- Integrative Multi-Omics Approaches for Identifying and Characterizing Biological Elements in Crop Traits: Current Progress and Future Prospects* (no date). Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/4/1466> (Accessed: 8 July 2025).
- ISP2 - ActinoBase (no date). Available at: <https://actinobase.org/index.php/ISP2> (Accessed: 8 July 2025).
- Jaiswal, D.K. *et al.* (2025) 'Editorial: Microbial co-cultures: a new era of synthetic biology and metabolic engineering, volume II', *Frontiers in Microbiology*, 16. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1587450>.
- Kassab, M.A. (2025) 'Applications of Nanotechnology for Combating Drug Resistant Bacterial Infections Using Nanoparticles', *Indonesian Journal on Health Science and Medicine*, 2(3). Available at: <https://doi.org/10.21070/ijhsm.v2i3.155>.

- Li, Y.-Z. *et al.* (2025) 'Harnessing microbial co-culture to increase the production of known secondary metabolites', *Natural Product Reports*, 42(3), pp. 623–637. Available at: <https://doi.org/10.1039/D4NP00052H>.
- Mannaa, M. *et al.* (2021) 'Evolution of Food Fermentation Processes and the Use of Multi-Omics in Deciphering the Roles of the Microbiota', *Foods*, 10(11), p. 2861. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods10112861>.
- Mubarak, F., Rante, H. and Djide, N. (2017) 'Isolasi Dan Aktivitas Antimikroba Aktinomycetes Dari Tanah Karst Taman Wisata Bantimurung Asal Maros Sulawesi Selatan'.
- Mulyani, A. *et al.* (2023) 'Pengaruh Optimasi Lama Fermentasi Isolat Actinomycetes dan kontrol pH sebagai antimikroba pada Bakteri Salmonella typhi', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 10, p. 120. Available at: <https://doi.org/10.25077/jsfk.10.1.120-128.2023>.
- Panigrahi, A. *et al.* (no date) 'Exploring application & recent advances of response surface methodology driven approach in drug design and nanotechnology', *Indian Journal of Microbiology Research*, 12(2), pp. 146–160. Available at: <https://doi.org/10.18231/j.ijmr.2025.022>.
- Production of Biopharmaceuticals on Genetically Modified Organisms | SpringerLink* (no date). Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-97-1148-2_6 (Accessed: 8 July 2025).
- Rante, H. *et al.* (2024) 'Isolation and identification of Actinomycetes with antifungal activity from karst ecosystem in Maros-Pangkep, Indonesia', *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 25(2). Available at: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d250203>.
- Sami, M.A., Alam, G. and Rante, H. (2025) 'Isolation of Actinomycetes from rhizosphere soil of Nephrolepis cordifolia as a producer of antifungal compounds in the karst

- of Bantimurung', *Journal of Research in Pharmacy*, 29(3), pp. 959–970. Available at: <https://doi.org/10.12991/jrespharm.1693804>.
- Shi, H. *et al.* (2022) 'Advances in fermented foods revealed by multi-omics: A new direction toward precisely clarifying the roles of microorganisms', *Frontiers in Microbiology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1044820>.
- Strzemeski, M. *et al.* (2025) 'Chitosan elicitation enhances biomass and secondary metabolite production in *Carlina acaulis* L.', *Scientific Reports*, 15(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07085-4>.
- Unlocking nature's treasure trove: biosynthesis and elicitation of secondary metabolites from plants | Plant Growth Regulation* (no date). Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10725-024-01184-4> (Accessed: 8 July 2025).
- Yook, G. *et al.* (2025) 'Metabolic engineering approaches for the biosynthesis of antibiotics', *Microbial Cell Factories*, 24(1), p. 35. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12934-024-02628-2>.
- Zougagh, N. *et al.* (2025) 'Bioactive secondary metabolites produced by *Streptomyces* spp.: Overview of antibacterial and anticancer properties', *Microbes and Infectious Diseases* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.21608/mid.2025.338574.2360>

BAB 12

STRATEGI BARU DALAM ANTIMIKROBA: *INHIBISI QUORUM SENSING*

drg. Devy Ratriana Amiati, M.Kes.

Biofilm diartikan sebagai kumpulan mikroorganisme yang melekat satu sama lain dan dilindungi oleh matriks polimer ekstraseluler. Lebih dari 80% biofilm terlibat dalam infeksi kronis. Penelitian di awal tahun 1990-an menemukan bahwa penyakit seperti infeksi nosokomial, prostatitis bakterial, infeksi saluran empedu, karies gigi, periodontitis, endokarditis, meningitis, dan pneumonia disebabkan oleh biofilm (Melchior, Vaarkamp and Fink-Gremmels, 2006). Berkembangnya zaman biofilm mengalami evolusi untuk dapat bertahan hidup dari radiasi UV, dehidrasi, biosida, kekebalan inang (fagositosis sel granulosit, makrofag, dan fagosit), dan antibiotik (El-Azizi *et al.*, 2005); (Ehrlich *et al.*, 2005).

Kemampuan adaptasi biofilm dikendalikan oleh mekanisme quorum sensing yang bekerja secara terorganisir di dalam biofilm. Quorum Sensing (QS) adalah komunikasi molekuler antar sel mikroorganisme yang berfungsi untuk merespons perubahan lingkungan dengan melibatkan sinyal molekul kecil Autoinducer (AI) (Grandclément *et al.*, 2016a). Sistem QS terdiri dari proses katalisasi enzim dalam biofilm menghasilkan molekul sinyal kimia yang dapat menyebar dengan aktivator transkripsi protein (Castillo-Juárez *et al.*, 2015; Mallick and Bennett, 2013). Mekanisme ini memungkinkan terjadinya perubahan perilaku pada biofilm dan meningkatkan sifat virulensi yang dapat merusak jaringan.

Terapi antimikroba sering kali gagal menghambat pertumbuhan biofilm dari lokasi infeksi, karena biofilm mampu bertahan 100 hingga 1000 kali konsentrasi antibiotik yang dapat

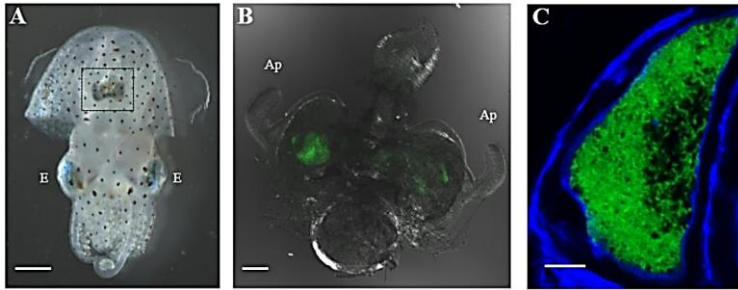
menghambat sel planktonik (Wolcott, 2008). Sifat biofilm ini akan tetap aktif meskipun biofilm dalam kondisi dorman dan bersembunyi dari sistem imun host (Vestby *et al.*, 2020). Dibutuhkan agen anti-biofilm yang dapat menargetkan sistem quorum sensing dapat menekan infeksi. Inhibisi quorum sensing atau biasa disebut Quorum Quenching (QQ) menjadi salah satu alternatif dalam penanganan antibiofilm.

Uraian dibawah ini akan membahas mengenai mekanisme *quorum sensing* dan *inhibisi quorum sensing*.

A. Quorum Sensing

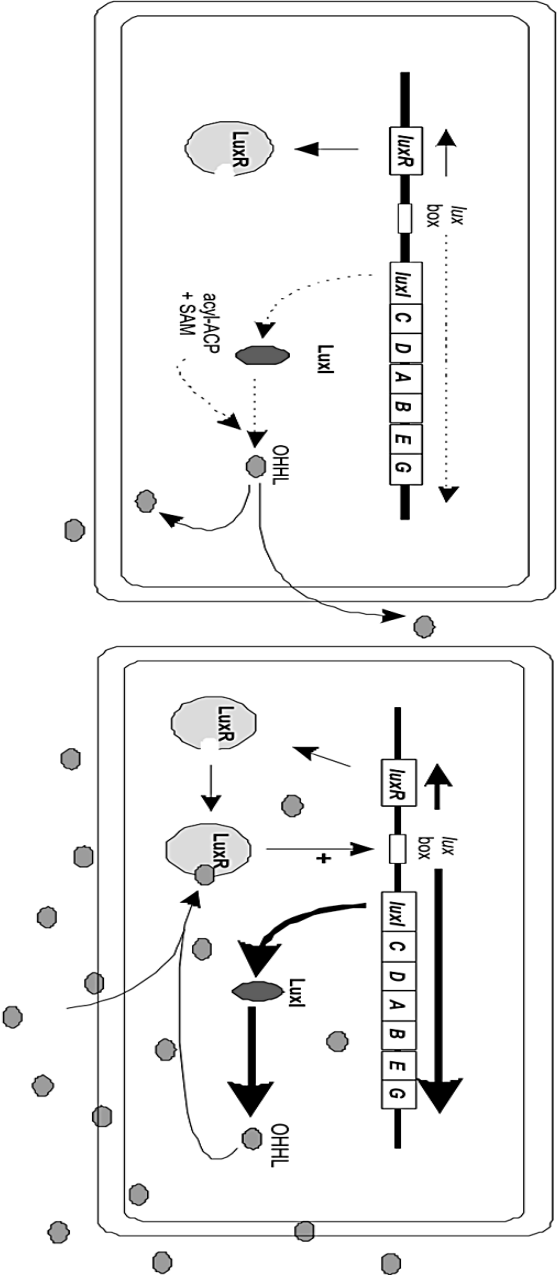
Tahun 1970 Nelson menemukan bahwa bakteri laut Gram-negatif *Vibrio fischeri* dapat menginduksi cahaya (bioluminesensi) (Verma and Miyashiro, 2013). *Vibrio fischeri* menggunakan mekanisme genetik untuk memproduksi autoinducer. AI tersebut diidentifikasi sebagai anggota keluarga molekul N-acyl Homoserine Lactone (AHL). Sejumlah mikroorganisme Gram-positif juga terbukti menggunakan oligopeptida kecil yang dimodifikasi sebagai molekul pensinyalan ekstraseluler. Sinyal molekul ekstraseluler ini kemudian mengaktifkan ekspresi gen dengan berinteraksi dengan sistem transduksi sinyal protein histidine kinase (misalnya : *Staphylococcus aureus*) (Diggle *et al.*, 2007).

QS menggambarkan mekanisme molekuler antar sel yang dapat merubah perilaku kelompok dalam suatu biofilm. Mekanisme ini mengatur transkripsi gen untuk dapat merespon perubahan kepadatan sel, yang dimediasi adanya kontak langsung dari sel ke sel, dan deteksi molekul sinyal mikroorganisme lain yang berasal dari luar biofilm (Jia *et al.*, 2017). *Two-Component Systems* (TCSs) yang terdiri dari Histidin Kinase (HK) dan Regulator Respon (RR) memiliki peran penting dalam mengatur proses seluler dalam sekresi sinyal QS.



Gambar 12.1 (A) Cahaya V. Fischeri (dalam kotak); (B) *Differential Interference Contrast* (DIC) Cahaya V. Fischeri; (C) V. Fischeri (Hijau) Menempel pada Organ E. Scolopes (Verma and Miyashiro, 2013)

Sistem QS terdiri dari enzim yang mengkatalis sinyal dan reseptor yang kemudian mengikat sinyal dari luar dan memprogram ulang ekspresi beberapa gen, termasuk mengkode enzim yang menghasilkan sinyal (Castillo-Juárez *et al.*, 2015). Sinyal molekul QS dengan segera merespon secara seluler saat populasi di dalam biofilm semakin padat dengan mengubah ekspresi gen dengan melepaskan sinyal keluar biofilm. Selain itu pada saat bersamaan terjadi ekspresi gen yang terlibat dalam respons stres oksidatif, termasuk katalase dan superoksida dismutase, enzim yang mendetoksifikasi Reactive Oxygen Species (ROS) yang berasal dari luar biofilm. Sumber lain menyebutkan bahwa hasil ekspresi gen-gen yang berada dalam biofilm dapat memproduksi bioluminesensi, sporulasi, kompetensi, pembentukan biofilm, dan faktor virulensi (Verma and Miyashiro, 2013).

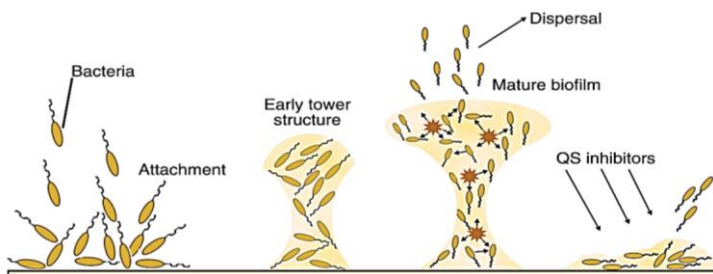


Gambar 12.2 Ilustrasi QS pada *Vibrio fischeri* (A) Kepadatan Sel Rendah, (B) Kepadatan Sel Tinggi
Whitehead et al. (2001)

Beberapa autoinducer yang telah ditemukan diklasifikasikan sebagai berikut: 1) AI-1 atau AHL, diproduksi oleh lebih dari 70 spesies bakteri Gram-negatif; 2) *Oligopeptida* atau *Autoinducing peptides* (AIP), terdiri dari 5-17 asam amino, yang umumnya diproduksi oleh bakteri Gram-positif; 3) AI-2, merupakan kelas AI yang berasal dari 4,5-dihidroksi-2,3-pentanedion (DPD), yang dapat diproduksi oleh bakteri Gram-positif dan Gram-negatif; dan 3) molekul kecil lainnya yang mencakup sinyal *Pseudomonas* Quinolone (PQS), autoinducer *Vibrio cholerae* (S)-3 hydroxytridecan-4-one, 3-hydroxypalmitic acid methyl ester, molekul sinyal pada jamur (tyrosol dan farnesol), dan molekul lain yang masih diteliti (Scutera, Zucca and Savoia, 2014).

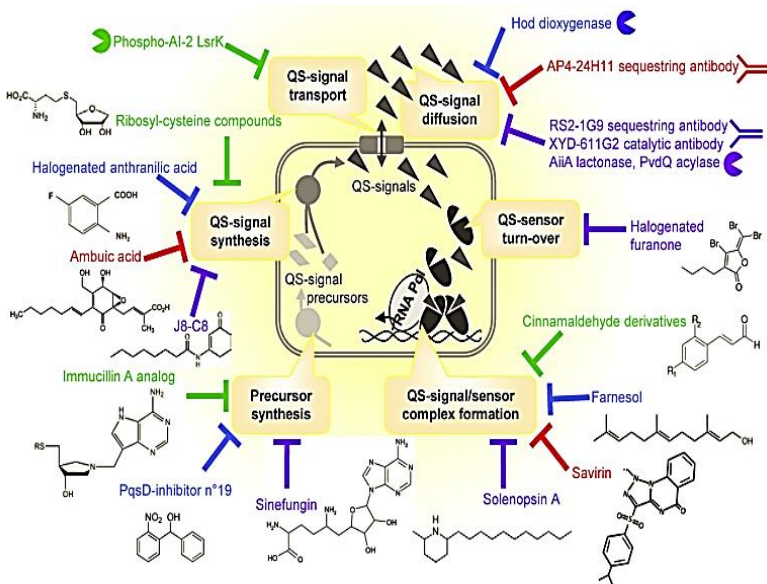
B. Inhibisi Quorum Sensing

Inhibisi quorum sensing atau disebut *Quorum Quenching* (QQ), adalah penghambatan QS dengan pendekatan bakterisida atau bakteristatik yang dapat melemahkan sinyal autoinducer (Vattem *et al.*, 2007). QQ dapat mengatasi resistensi antibiotik, mengganggu produksi faktor virulensi mikroorganisme, menghambat pembentukan biofilm, mengatasi munculnya strain yang resistan, meningkatkan kemampuan antibiotik yang ada, dll. Studi tentang penghambatan QS juga dilakukan pada berbagai mikroorganisme, tanaman, dan mamalia dan juga dipelajari di berbagai bidang termasuk kedokteran, pertanian, dan akuakultur, dan untuk kepentingan komersial (Scutera, Zucca and Savoia, 2014).



Gambar 12.3 Ilustrasi Mekanisme *Quorum Quenching*
(Hentzer and Givskov, 2003)

Beberapa tahun terakhir sejumlah perusahaan bioteknologi secara khusus mengembangkan bahan kimia anti-quorum sensing (QSI Pharma A/S, Lyngby, Denmark; Microbia, Cambridge, Massachusetts, AS; Quorex Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, California, AS; dan 4SC AG, Martinsried, Jerman) (Hentzer and Givskov, 2003). Potensi fitokimia tanaman diyakini mampu memengaruhi pertumbuhan dan kelangsungan hidup beberapa patogen. Buah-buahan seperti Ericaceae (cranberry), Rosaceae (stroberi dan blackberry), herba dari Lamiaceae (Oregano, Rosemary, Thyme) dan rempah-rempah seperti kunyit, cengkeh, dan lada hitam telah lama digunakan untuk mencegah infeksi. Senyawa-senyawa ini mencakup spektrum metabolit sekunder yang luas mulai dari fenolik, tanin, kuinon, flavonoid, alkaloid, terpenoid, poliasetilen, dll (Vattem *et al.*, 2007).



Gambar 12.4 Target QQ dalam Jalur QS AHL, AI-2, PQS, dan AIP. Warna Garis Henti Menunjukkan Jalur Sinyal QS AHL (Warna Ungu), AIP (Warna Merah), PQS (Warna Biru), dan AI-2 (Warna Hijau) (Grandclément Et Al., 2016b)

Strategi *quorum quenching* menargetkan pada 3 hal yaitu memblokir kaskade persinyalan, inaktivasi molekul sinyal, mengganggu reseptor sinyal (Brackman and Coenye, 2014). Uraian dari ketiganya dibahas sebagai berikut:

1. Memblokir kaskade pensinyalan

Strategi pemblokiran kaskade sinyal QS dengan cara menonaktifkan regulator respons (RR) hilir yang merupakan pencetus awal sintesis autoinducer. Tujuan penonaktifan ini adalah mencegah pembentukan biofilm bakteri. Contoh penonaktifan RR yaitu pada sistem AIP *S. aureus*, regulator respons hilir AgrA difosforilasi untuk mengikat urutan DNA sehingga mempengaruhi struktur dari DNA biofilm. Selain bekerja pada regulator respons, agen penghambat QS juga dapat bekerja pada faktor regulasi lain untuk memblokir kaskade pensinyalan misalnya, virstatin (molekul kecil yang berfungsi mencegah ekspresi faktor virulensi kolera) dapat menekan ekspresi AnoR, yang merupakan pengatur sintase AnoI mirip LuxI pada *Acinetobacter nosocomialis*. Mekanisme ini menyebabkan penurunan sintesis N-(3-hydroxy-dodecanoyl)-L-homoserine lactone (OH-dDHL), sehingga memengaruhi kaskade pensinyalan, dan mengurangi pembentukan biofilm dan motilitas (Zhou *et al.*, 2020).

2. Inaktivasi molekul sinyal

Inaktivasi molekul sinyal menargetkan molekul pensinyalan autoinducer dan beberapa senyawa molekuler lainnya. Strategi ini dapat dicapai dengan cara meningkatkan pH di atas 7, aktivasi sinyal molekul bakteri lain, peran antibody, dan enzim. Peningkatan pH >7 menyebabkan laktonolisis (pembukaan cincin) AHL. Pembukaan cincin ini menyebabkan inaktivasi AHL dan menurunkan kemampuan bakteri Gram-negatif dalam mengeluarkan faktor virulensi (Rasmussen and Givskov, 2006). Sinyal molekul yang dilepaskan bakteri lain juga melemahkan pengikatan spesifik AI ke reseptor yang sesuai, sehingga mengakibatkan penurunan pembentukan biofilm. Antibodi berperan terhadap inaktivasi dan degradasi AIP misalnya antibodi

monoklonal anti-AI yang dapat secara efisien menghambat QS yang diproduksi oleh *S. aureus*. (Zhou *et al.*, 2020). Selain antibodi, terdapat enzim sitoplasma LsrK yang mampu memfosforilasi AI-2 ekstraseluler sehingga terhambatnya pengangkutan muatan negatif fosfo-AI-2 ke dalam sel *Escherichia coli* (Grandclément *et al.*, 2016b).

3. Mengganggu reseptor sinyal

Pendekatan ketiga adalah mengganggu reseptor sinyal QS. Strategi ini dipersepsikan oleh bakteri, baik dengan cara menghalangi atau menghancurkan protein reseptor homolog LuxR (Rasmussen and Givskov, 2006). Agen penghambat reseptor sinyal QS yang banyak dipelajari diantaranya flavonoid dan furanon yang dapat mengikat reseptor berbagai bakteri patogen. Flavonoid merupakan salah satu fitokimia dari tanaman yang dapat berikatan dengan reseptor LasR, yang mengakibatkan terganggunya produksi faktor virulensi pada *P. aeruginosa*. Selain itu, flavonoid dapat mengikat LBD LasR secara non-kompetitif dan mencegah protein tersebut mengikat DNA. Furanon dapat bersaing dengan AI untuk mengikat dan memblokir reseptor AHL. Keduanya terbukti secara signifikan mengurangi produksi faktor virulensi dan pembentukan biofilm pada berbagai spesies bakteri. Beberapa agen penghambat QS dapat mengikat reseptor yang berbeda pada saat yang bersamaan misalnya, asam laktat 3-benzena (PLA), agen penghambat QS yang diproduksi oleh *Lactobacillus*, secara antagonis mengikat reseptor RhlR dan PqsR dengan afinitas yang lebih tinggi daripada ligan kognatnya BHL dan PQS pada *P. aeruginosa* (Zhou *et al.*, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Brackman, G. and Coenye, T. (2014) 'Quorum Sensing Inhibitors as Anti-Biofilm Agents', *Current Pharmaceutical Design*, 21(1), pp. 5-11. Available at: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140905114627>.
- Castillo-Juárez, I. *et al.* (2015) 'Role of quorum sensing in bacterial infections', *World Journal of Clinical Cases*, 3(7), p. 575. Available at: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i7.575>.
- Diggie, S.P. *et al.* (2007) 'Quorum Sensing', *Current Biology Cell*, 17(21), pp. 1-4.
- Ehrlich, G.D. *et al.* (2005) 'Bacterial Plurality as a General Mechanism Driving Persistence in Chronic Infections', *Clinical Orthopaedics and Related Research*, NA;(437), pp. 20-24. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003086-200508000-00005>.
- El-Azizi, M. *et al.* (2005) 'In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci', *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 4(1), p. 2. Available at: <https://doi.org/10.1186/1476-0711-4-2>.
- Grandclément, C. *et al.* (2016a) 'Quorum quenching: role in nature and applied developments', *FEMS Microbiology Reviews*. Edited by M. Camara, 40(1), pp. 86-116. Available at: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv038>.
- Grandclément, C. *et al.* (2016b) 'Quorum quenching: role in nature and applied developments', *FEMS Microbiology Reviews*. Edited by M. Camara, 40(1), pp. 86-116. Available at: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv038>.
- Hentzer, M. and Givskov, M. (2003) 'Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections', *Journal of Clinical Investigation*, 112(9), pp. 1300-1307. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI20074>.

- Jia, F.-F. *et al.* (2017) 'Role of the luxS gene in bacteriocin biosynthesis by *Lactobacillus plantarum* KLDS1.0391: A proteomic analysis', *Scientific Reports*, 7(1), p. 13871. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13231-4>.
- Mallick, E.M. and Bennett, R.J. (2013) 'Sensing of the Microbial Neighborhood by *Candida albicans*', *PLoS Pathogens*. Edited by J. Heitman, 9(10), p. e1003661. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003661>.
- Melchior, M.B., Vaarkamp, H. and Fink-Gremmels, J. (2006) 'Biofilms: A role in recurrent mastitis infections?', *The Veterinary Journal*, 171(3), pp. 398–407. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.01.006>.
- Rasmussen, T.B. and Givskov, M. (2006) 'Quorum sensing inhibitors: a bargain of effects', *Microbiology*, 152(4), pp. 895–904. Available at: <https://doi.org/10.1099/mic.0.28601-0>.
- Scutera, S., Zucca, M. and Savoia, D. (2014) 'Novel approaches for the design and discovery of quorum-sensing inhibitors', *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(4), pp. 353–366. Available at: <https://doi.org/10.1517/17460441.2014.894974>.
- Vattem, D.A. *et al.* (2007) 'Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors', *Fitoterapia*, 78(4), pp. 302–310. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.03.009>.
- Verma, S. and Miyashiro, T. (2013) 'Quorum Sensing in the Squid-Vibrio Symbiosis', *International Journal of Molecular Sciences*, 14(8), pp. 16386–16401. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms140816386>.
- Vestby, L.K. *et al.* (2020) 'Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease', *Antibiotics*, 9(2), p. 59. Available at: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>.
- Whitehead, N.A. *et al.* (2001) 'Quorum-sensing in Gram-negative bacteria', *FEMS Microbiology Reviews*, 25(4), pp. 365–404. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2001.tb00583.x>.

- Wolcott, R.D. (2008) 'Biofilms and Chronic Infections', *JAMA*, 299(22), p. 2682. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.299.22.2682>.
- Zhou, L. *et al.* (2020) 'Regulatory Mechanisms and Promising Applications of Quorum Sensing-Inhibiting Agents in Control of Bacterial Biofilm Formation', *Frontiers in Microbiology*, 11, p. 589640. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589640>.

TENTANG PENULIS



apt. Latifa Amalia, M.Pharm.Sci., lahir di Klaten, pada 2 Oktober 1997. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Gadjah Mada. Wanita yang kerap disapa Latifa ini adalah anak dari pasangan Sutarto dan Sri Endang Yuniati. Latifa memiliki ketertarikan dalam bidang mikrobiologi bahan alam. Disela-sela kesibukannya, ia menyempatkan untuk membaca novel fiksi atau menonton netflix sebagai bentuk hiburan. Email : latifaamalia@almaata.ac.id.



Bambang Suprpto, S.KM., M.Kes (Epid)., MPH. Penulis lahir dari pasangan Bapak Suprpto dan Ibu Suparni sebagai anak ke Dua dari Empat bersaudara. Sosok Penulis lahir di Magelang pada tanggal 16 Mei 1966. Penulis menempuh pendidikan formal dari SD Negeri Sukerejo 3 (lulus tahun 1979), melanjutkan ke SMPN VII Magelang (lulus 1982), melanjutkan ke SMAN TIDAR.MAGELANG (lulus 1985), kemudian melanjutkan ke Akademi Teknologi Sanitasi (APK-TS) Yogyakarta (lulus 1988), kemudian Tugas Belajar di FKM UNDIP (Lulus tahun 1990, hingga akhirnya bisa melanjutkan kuliah di Pascasarjana Universitas Diponegoro dan UGM dalam waktu yang relative bersamaan (UNDIP lulus tahun 2010 dan FETP UGM tahun 2011). Dosen di Poltekkes Kemenkes Pontianak. Saat menjadi ASN di Dinas Kesehatan provinsi relative bidang yang dikerjakan adalah epidemiologi penyakit menular, dan ikut aktif menjadi peneliti yang salah satunya penelitian japanese encephalitis yang dibantu NGO dari Amerika PATH yang diurnalkan di International Journal of Infectious Diseases 13 (6), e389-e393. e-mail: bsuprpto003@gmail.com.



Seftiwan Pratami Djasfar, M.Si. menempuh pendidikan Magister bidang Mikrobiologi di Institut Pertanian Bogor. Saat ini menjabat sebagai Dosen Mikrobiologi di Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta. Beberapa buku yang sudah di terbitkan adalah Buku Ajar Mikrobiologi dan Parasitologi, Mikologi, Pengenalan Instrumentasi Laboratorium untuk Mahasiswa, Bakteriologi untuk Mahasiswa Kesehatan, Analisis Makanan dan Minuman, Antituberkulosis dari Bakteri Endofit, Mikrobiologi, Biologi Medik, Entomologi dan Pengendalian Vektor Penyakit, Bakteriologi 2 dan Patogen Infeksi. Email penulis: seftiwandjasfar@upnvj.ac.id.

Dr. Fendra Wician, Sp.PD



Junie Suriawati, S.Si., M.Si. Lahir di Surabaya, pada 08 Juni 1969. Ia tercatat sebagai lulusan Program Pascasarjana Biologi Universitas Indonesia. Wanita yang kerap disapa Yuni adalah anak dari pasangan Maskun (ayah) dan Siti Muslimah (ibu). Junie Suriawati bertugas di Poltekkes Kemenkes Jakarta II Jurusan Analisa Farmasi dan Makanan sejak tahun 1997. Email: junie.suriawati@poltekkesjkt2.ac.id.



apt. Hamdayani L.A, S.Si., M.Si. adalah anak pertama dari pasangan Lance Abidin dan Halijah Ali, A.Md.Kep. Salah satu lulusan Universitas Hasanuddin yang telah menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi tahun 2011, Profesi Apoteker tahun 2013 dan Pendidikan Magister Farmasi tahun 2019. Penulis telah menjadi dosen selama 11 tahun di Universitas Almarisah Madani dalam bidang ilmu Biologi Farmasi. Penulis juga telah

mendapatkan hibah penelitian tahun 2020 dan pengabdian DIKTI 2024 dan 2025.



apt. Habiburrahim Burhanuddin, S.Si., M.Si., lahir di Makassar, pada 6 Juni 1992. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin. Laki-laki yang kerap disapa Habib ini adalah anak dari pasangan Burhanuddin (ayah) dan Ratu Murtijah (ibu). Habib memiliki komitmen mendalam untuk meningkatkan pemahaman tentang ilmu Mikrobiologi dan Bioteknologi. "Bioteknologi Antimikroba" adalah buku pertama yang lahir dari pengalaman pendidikan dan penelitian mengenai bioteknologi dan mikrobiologi. Melalui karya ini, Habib berharap dapat berkontribusi pada literatur medis dan memberikan wawasan berharga bagi akademisi dan praktisi kesehatan. Email :habiburrahimburhanuddin@unimerz.ac.id.

apt. Andi Dian Astriani, S.Farm., M.Si.



Putri Damayanti, S.Si., M.Biomed., lahir di Kalianda, Pada 24 September 1995. Merupakan anak ke-2 dari pasangan Iyar Wiyarsih (ibu). Menyelesaikan pendidikan sarjana pada Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Dan melanjutkan Pendidikan hingga meraih gelar magister di Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada. Email: damaiiputri24@fk.unila.ac.id.



dr. Irma Nur Sukmawati, Sp.MK., lahir di Lamongan, pada 27 Juni 1988. Mengenyam pendidikan Sarjana dokter dan profesi dokter di Fakultas Kedokteran UMM, dan melanjutkan pendidikan dokter spesialis mikrobiologi klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Saat ini berfokus pada bidang mikrobiologi klinik dan bekerja sebagai Dosen di Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah malang dan Klinisi di RSU Universitas Muhammadiyah Malang. Email: sukmawati@umm.ac.id.



apt. Fhahri Mubarak, S.Farm., M.Si. Lahir di Ujung Pandang, 1 April 1989. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Muslim Indonesia (Sarjana) tahun 2011 dan Universitas Hasanuddin Makassar (Magister) tahun 2016. Pria dengan panggilan Fhahri ini adalah anak dari pasangan Ayah Abdul Malik (Almarhum) dan Ibu Siti Suhaemi Padang. Menikahi seorang wanita bernama Nurzani dan dikaruniai 2 orang anak laki-laki. Fhahri Mubarak memulai karirnya di dunia akademisi sejak 2017 dan telah mendapatkan beberapa hibah penelitian dan pengabdian kepada masyarakat dari Kemendikbud.



drg. Devy Ratriana Amiati, M.Kes. lahir di Tulungagung, 13 September 1992. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Kedokteran Gigi di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri dan melanjutkan S2 Magister Kesehatan Gigi di Universitas Airlangga Surabaya. Saat ini penulis aktif mengajar sebagai dosen Biologi Oral di Fakultas Kedokteran Gigi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri. Email: devy.ratriana@iik.ac.id.