



POTENSI EKSTRAK *Streptomyces sp. strain i18* SEBAGAI ANTIBIOTIK TERHADAP BAKTERI *Escherichia coli*

Farhan Dzaki Alfahri*, Endah Setyaningrum, Exsa Hadibrata

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1, Gedong Meneng, Rajabasa, Lampung 35145, Indonesia

*Farhandzakialfahri@gmail.com

ABSTRAK

Mikroba resisten antibiotik (MRA) merupakan mikroba yang mampu melawan efek antibiotik, sehingga mikroba tersebut tetap tumbuh. *Escherichia coli* sudah menjadi patogen yang banyak terdapat pada makanan dan minuman yang dapat menyebabkan diare, kolitis perdarahan dan hemolytic uremic syndrome pada manusia. Salah satu sumber metabolit sekunder yang bersifat antibiotik dapat berasal dari genus *Streptomyces*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak *Streptomyces sp strain i18* sebagai antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*. Penelitian ini terdiri dari uji fitokimia, uji diameter zona hambat metode sumuran, uji Kadar Hambat Minimum (KHM), Kadar Bunuh Minimum (KBM) dengan bahan uji ekstrak *Streptomyces sp strain i18* dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, 80%, aquadest sebagai kontrol negatif dan siprofloksasin sebagai kontrol positif terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat diameter zona hambat, KHM dan KBM pada bakteri *Escherichia coli* oleh ekstrak *Streptomyces sp strain i18*, hasil uji fitokimia menunjukkan ekstrak *Streptomyces sp strain i18* memiliki kandungan metabolit sekunder berupa saponin, triterpenoid dan anthrakuinon glikosida. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji Shapiro-Wilk.

Kata kunci: antibiotik; *escherichia coli*; mikroba resisten antibiotik; *streptomyces sp strain i18*

POTENTIAL of Streptomyces sp. strain i18 EXTRACT as ANTIBIOTIC AGAINST Escherichia coli BACTERIES

ABSTRACT

Antibiotic-resistant microbes (MRAs) are microbes that are able to resist the effects of antibiotics, so that the microbes continue to grow. Escherichia coli has become a pathogen that is widely found in food and beverages that can cause diarrhea, bleeding colitis and hemolytic uremic syndrome in humans. One source of secondary metabolites that are antibiotics can come from the genus Streptomyces. This study aims to determine the potential of Streptomyces sp strain i18 extract as an antibiotic against Escherichia coli bacteria. This research consists of phytochemical test, diameter test of inhibition zone of wells method, Minimum Inhibition Level (KHM) test, Minimum Kill Level (KBM) with test material of Streptomyces sp strain i18 extract with concentration of 5%, 10%, 20%, 40%, 80%, distilled water as negative control and ciprofloxacin as positive control against Escherichia coli bacteria growth. This study showed that there was no diameter of the inhibition zone, KHM and KBM on Escherichia coli bacteria by Streptomyces sp strain i18 extract, the results of phytochemical tests showed that Streptomyces sp strain i18 extract contained secondary metabolites in the form of saponins, triterpenoids and anthraquinone glycosides. The results were analyzed using the Shapiro-Wilk test.

Keywords: antibiotic; escherichia coli; mikroba resisten antibiotik; streptomyces sp strain i18

PENDAHULUAN

Mikroba resisten antibiotik (MRA) merupakan mikroba yang mampu melawan efek antibiotik, sehingga mikroba tersebut tetap tumbuh. MRA telah menjadi masalah kesehatan yang mendunia dengan menimbulkan berbagai dampak yang merugikan (Permenkes, 2015). Hasil penelitian Antimicrobial Resistant in Indonesia (AMRIN-Study). Pada 2494 individu di Indonesia menunjukkan bahwa 43% *Escherichia coli* resisten terhadap berbagai jenis antibiotik seperti ampisilin, kotrimoksazol dan siprofloksasin. Penelitian ini menunjukkan bahwa masalah resistensi antibiotik juga terjadi di Indonesia (Permenkes, 2015). Salah satu penyakit infeksi yang sering disebabkan oleh bakteri adalah diare. Diare merupakan penyakit endemis dengan potensial Kejadian Luar Biasa (KLB) yang sering menyebabkan kematian di Indonesia (Kemenkes RI, 2018). *Escherichia coli* merupakan penyebab utama infeksi diare akut yang disebabkan oleh bakteri (Web dan Star, 2005). *Escherichia coli* merupakan golongan bakteri Gram negatif, berbentuk batang dengan diameter 2-3 mm, tidak berspora, dan flora normal saluran pencernaan hewan dan manusia (PHAC, 2012; Sousa, 2006).

Salah satu sumber metabolit sekunder yang bersifat antibiotik dapat berasal dari genus *Streptomyces* (Subramani dan Albersberg, 2012). *Streptomyces* dapat memproduksi metabolit sekunder seperti antifungi, antiviral, antihipertensi dan antibiotik. *Streptomyces* merupakan bakteri gram positif yang tumbuh di berbagai jenis lingkungan dan secara mikroskopis berbentuk filamen menyerupai jamur (Emerson R, 2012). Saat ini *Streptomyces* dipromosikan sebagai mikroorganisme penghasil antibiotik terbesar. Berdasarkan data dari ALD (*Antibiotic Literature DataBase*), Italia diketahui bahwa dari 8000 antibiotik 45,6% diantaranya dihasilkan oleh *Streptomyces*, dan hanya 21,5% dihasilkan oleh jamur, 16,9% dari bakteri lain dan 16% dari anggota *Actinomycetes* lain. (Ambarwati, 2016). Karena adanya permasalahan resistensi antibiotik di Indonesia ditunjukkan dengan mikroba resistensi antibiotik yang tinggi salah satunya adalah *Escherichia coli* yang merupakan bakteri patogen yang ditemukan di makanan dan minuman yang menyebabkan berbagai penyakit serta masih kurangnya penelitian terkait isolasi *streptomyces sp strain i18* yang berpotensi menghasilkan antibiotik maka diperlukan penelitian terkait potensi *streptomyces sp strain i18* sebagai antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak *Streptomyces sp strain i18* sebagai antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif eksperimental dengan desain metode *post test only*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak *Streptomyces sp strain i18* sebagai antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2020 hingga Juni 2021 di Laboratorium Mikrobiologi dan Zoologi Jurusan Biologi, dan laboratorium kimia Organik Jurusan kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Isolat *Streptomyces sp strain i18* dikultur pada *media International Streptomyces Project (ISP) 4*, sedangkan *Escherichia coli* dikultur dengan menggunakan media kultur agar *Mac Conkey*. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *post test only control group*. Pada penelitian ini, ekstrak *Streptomyces sp strain i18* diencerkan masing - masing diencerkan dengan akuades steril sehingga terbentuk 5 seri konsentrasi (5%,10%,20%,40%, 80%). Siprofloksasin digunakan sebagai kontrol positif dan akuades sebagai kontrol negatif yang akan diberikan untuk mempengaruhi pertumbuhan *Escherichia coli*.

Ekstrak *Streptomyces sp strain i18* dimasukkan ke dalam sumuran yang telah dibuat, kemudian diamati zona hambat dari pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Selanjutnya dilakukan pula uji KHM dan KBM. KHM akan dinilai dari kejernihan tabung pada berbagai

konsentrasi ekstrak yang telah diinokulasi bakteri dan diinkubasi selama 24 jam, selanjutnya dilakukan teknik penggoresan pada media agar kemudian diinkubasi kembali selama 24 jam, konsentrasi yang tidak terdapat pertumbuhan bakteri dianggap sebagai KBM. Penelitian ini akan dilakukan pengulangan sebanyak 4 kali.

Uji fitokimia ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 dilakukan dengan metode standar. Beberapa tes fitokimia yang dilakukan adalah uji fenolik, saponin, flavonoid, triterpenoid, alkaloid, tannin dan anthrakuinon glikosida. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Apabila data terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji *one-way annova*, sedangkan apabila data terdistribusi tidak normal maka uji statistik yang akan digunakan adalah *kruskal-wallis*. Apabila hasilnya bermakna maka dilanjut dengan uji *post-hoc*. Apabila $p\ value < \alpha$ (0,05) maka hasil bermakna.

HASIL

Hasil uji fitokimia ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 menunjukkan adanya senyawa metabolit sekunder berupa saponin, triterpenoid, dan anthrakuinon glikosida. Hasil uji KHM ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 terhadap bakteri *Escherichia coli* yang dilakukan pada media *Muller Hinton Broth* (MHB) menunjukkan bahwa semuanya (ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, 80% dan kontrol negatif yaitu aquades steril) keruh kecuali kontrol positif (*Siprofloksasin*) yang disajikan pada tabel 1 berikut.

Tabel 1.

Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 terhadap bakteri *Escherichia coli*

Kelompok Perlakuan	Konsentrasi Hambat Minimum			
	1	2	3	4
Kontrol (-)	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh
Kontrol (+)	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih
P1	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh
P2	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh
P3	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh
P4	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh
P5	Keruh	Keruh	Keruh	Keruh

Hasil uji KBM ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 terhadap bakteri *Escherichia coli* menunjukkan bahwa hampir di semua media terdapat pertumbuhan *Escherichia coli* kecuali kontrol positif (*Siprofloksasin*) yang disajikan pada tabel 2 berikut.

Tabel 2.

Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 terhadap bakteri *Escherichia coli*

Kelompok Perlakuan	Konsentrasi Bunuh Minimum			
	1	2	3	4
Kontrol (-)	+	+	+	+
Kontrol (+)	-	-	-	-
P1	+	+	+	+
P2	+	+	+	+
P3	+	+	+	+
P4	+	+	+	+
P5	+	+	+	+

Hasil uji diameter zona hambat kontrol negatif (aquades steril), ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40% dan 80% serta kontrol positif berupa Siprofloksasin yang disajikan pada tabel 3 berikut.

Tabel 3.
Hasil ukur diameter zona hambat ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*

Kelompok Perlakuan	Hasil Ukur Diameter Zona Hambat (mm)				Rata-rata (mm)
	1	2	3	4	
Kontrol (-)	0	0	0	0	0
Kontrol (+)	31	32	30	29	30,5
P1	0	0	0	0	0
P2	0	0	0	0	0
P3	0	0	0	0	0
P4	0	0	0	0	0
P5	0	0	0	0	0

Berdasarkan tabel 3, maka dapat dikatakan bahwa yang mempunyai daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* hanya kontrol positif yaitu siprofloksasin (30,5 mm), sedangkan ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, 80% dan aquades steril sebagai kontrol negatif tidak menunjukkan adanya zona hambat (0 mm) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Hasil uji normalitas data didapatkan data tidak terdistribusi dan dikarenakan data yang terlalu konstant, maka uji analisis bivariat tidak dapat dilakukan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 tidak mempunyai kemampuan sebagai antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*.

PEMBAHASAN

Hasil uji fitokimia ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 menunjukkan hasil positif terhadap kandungan saponin, triterpenoid dan anthrakuinon glikosida. Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri yaitu dengan mendenaturasi protein, menurunkan tegangan permukaan dinding sel bakteri dan merusak sitoplasma sehingga menyebabkan berkurangnya permeabilitas membran bakteri (Sudarmi K, 2017; Astridwiyanti, 2019). Berdasarkan penelitian Nathan tahun 2021, ekstrak saponin tidak dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*, bahkan semakin tinggi konsentrasi saponin maka didapatkan semakin banyak pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Hal tersebut karena saponin meningkatkan permeabilitas sel dan masuknya nutrisi dibandingkan masuknya zat berbahaya di ekstrasel. Porin pada membran yang baru terbentuk menyebabkan berbagai nutrisi masuk kedalam sel dan menyebabkan tumbuhnya *Escherichia coli*. Disamping itu, hal lain yang menyebabkan tumbuhnya *Escherichia coli* pada saponin konsentrasi tinggi adalah karna struktur bakteri *Escherichia coli* itu sendiri dan saponin hanya memiliki daya antibakteri terhadap bakteri gram positif (Khan, 2018, Tagousop, 2018; Eylands, 2021). Pada penelitian ini, ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 mengandung senyawa triterpenoid, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shao-Hua Xu tahun 2017 bahwa *Streptomyces griseus* ATCC 13273 mengandung senyawa triterpenoid (Xu SH, 2017). Kandungan triterpenoid memiliki aktivitas antibakteri dengan bereaksi dengan porin membran luar dinding sel bakteri, membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri (Wulansari, 2020). Senyawa triterpenoid memiliki antibakteri lemah terhadap bakteri *Escherichia coli* dan memiliki daya antibakteri yang lebih kuat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dibandingkan bakteri *Escherichia coli* (Salimi Y, 2019; Farikhah AN, 2020).

Pada penelitian ini, ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 mengandung senyawa anthrakuinon glikosida, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Giulia G tahun 2021, bahwa *Streptomyces sp* merupakan salah satu sumber terbesar senyawa anthrakuinon glikosida (Greco G, 2021). Mekanisme kerja anthrakuinon glikosida sebagai antibakteri adalah dengan menghambat sintesis protein dan sintesis asam nukleat bakteri dengan cara berikatan dengan asam nukleat dan membentuk kompleks yang mengganggu sintesis RNA dan protein bakteri (Prabasari, 2019).

Hasil uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 pada setiap konsentrasi (5%, 10%, 20%, 40%, dan 80%) dan kontrol negatif (aquades steril) menunjukkan hasil keruh yang berarti terdapat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Namun hasil uji KHM kontrol positif (siprofloksasin) menunjukkan hasil jernih, hal tersebut berarti siprofloksasin dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Hal yang serupa juga didapatkan pada uji Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 pada setiap konsentrasi (5%, 10%, 20%, 40%, dan 80%) dan kontrol negatif (aquades steril) terdapat koloni bakteri *Escherichia coli* dan tidak terdapat koloni bakteri *Escherichia coli* pada uji KBM antibiotik siprofloksasin pada 4 kali pengulangan. Uji diameter zona hambat merupakan uji utama yang menentukan suatu ekstrak memiliki antibakteri (Haryati, 2017). Hasil uji diameter zona hambat oleh ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 pada setiap konsentrasi (5%, 10%, 20%, 40%, dan 80%) menunjukkan tidak terdapatnya zona hambat (0 mm) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Dikarnakan data terlalu konstan sehingga hasil uji normalitas didapatkan data tidak terdistribusi sehingga tidak dapat dilakukan analisis univariat dan bivariat.

Hasil uji daya hambat menunjukkan bahwa kontrol positif berupa siprofloksasin dengan konsentrasi 10⁻⁵ menghasilkan daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* yaitu didapatkan data rerata diameter zona hambatnya sebesar 30,5 mm. berdasarkan kategori diameter zona hambat menurut Rundengan yang disajikan pada tabel 10, zona hambat siprofloksasin termasuk dalam kategori sangat kuat (Rundengan, 2017). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wiryadana tahun 2019, yaitu hasil diameter zona hambat yang dihasilkan antibiotik siprofloksasin terhadap bakteri *Escherichia coli* adalah >21 mm, dan penelitian Tansil tahun 2016, diameter zona hambat siprofloksasin terhadap bakteri *Escherichia coli* adalah 30,8 mm yang termasuk kedalam kategori sangat kuat (Tansil AYM, 2016; Wiryadana KA, 2019).

Antibiotik siprofloksasin bekerja dengan menghambat *topoisomerase* II (DNA gyrase) dan *topoisomerase* IV yang diperlukan bakteri untuk replikasi DNA. Siprofloksasin akan membentuk ikatan kompleks dengan masing-masing enzim dan DNA bakteri yang akan menghasilkan efek sitotoksik dalam sel target. Enzim *topoisomerase* II berfungsi menimbulkan relaksasi pada DNA yang telah mengalami *positive supercoiling* (pilinan positif yang berlebihan) saat transkripsi dalam proses replikasi DNA. Sedangkan *topoisomerase* IV berfungsi dalam pemisahan DNA baru yang terbentuk setelah replikasi DNA selesai (Gunawan S.G, 2016). Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi hasil diameter zona hambat pertumbuhan bakteri adalah jenis bakteri yang digunakan. Pada penelitian ini jenis bakteri yang digunakan adalah bakteri *Escherichia coli*. Bakteri *Escherichia coli* merupakan bakteri gram negatif yang dimana dinding sel bakteri *Escherichia coli* dilapisi membran luar yang terdapat protein, fosfolipid dan lipopolisakarida. Dinding luar bakteri *Escherichia coli* memiliki sifat permeabilitas tinggi sehingga zat aktif dalam ekstrak *Streptomyces sp strain* i18 tidak dapat masuk secara maksimal ke dalam sel bakteri yang mengakibatkan kurang optimalnya ekstrak dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Dinding bakteri *Escherichia*

coli juga terdiri dari lipoprotein yang mengandung molekul protein yaitu porin dan lipopolisakarida. Porin inilah yang bersifat hidrofilik, sedangkan ekstrak bersifat hidrofobik. Karena perbedaan sifat inilah, molekul komponen ekstrak *Streptomyces sp strain i18* menjadi lebih sulit masuk ke dalam bakteri (Widyasanti A, 2015). Hal ini sesuai dengan penelitian Ekundayo tahun 2014 diketahui *Streptomyces parvus* tidak dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dibandingkan bakteri *Staphylococcus aureus* (Ekundayo F O, 2014). Hal yang serupa juga diungkapkan oleh Ivana C tahun 2017 yaitu ekstrak *Streptomyces sp* memiliki daya antibakteri yang kuat terhadap bakteri gram positif, daya antibakteri yang rendah terhadap bakteri gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*), hal ini berkaitan dengan perbedaan morfologi pada membran luar bakteri (Charousova I, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Paranee S dan Anan A tahun 2019 juga mengungkapkan hal yang serupa, bahwa dari 50 isolat *Streptomyces sp* semuanya tidak dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*) namun dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus* dan *Micrococcus luteus*) (Sripreechask P, 2019). Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak *Streptomyces sp* lebih memiliki antibakteri terhadap bakteri gram positif dibandingkan gram negatif.

Faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi diameter zona hambat pada bakteri, yaitu kepekaan pertumbuhan, reaksi antara bahan aktif dengan medium dan suhu inkubasi, pH lingkungan, komponen media, kerapatan koloni, waktu inkubasi dan aktivitas metabolik mikroorganisme (Surjawardojo, 2016; Karkouri AE, 2019). Jika suspensi bakteri kurang keruh, maka diameter zona hambat akan semakin kecil, dan dalam mengukur kekeruhan suspensi bakteri sebaiknya menggunakan alat nephelometer agar kekeruhan suspensi bakteri lebih akurat dibandingkan dengan kekeruhan *Mc Farland 0,5*. Pada penelitian ini pengukuran kekeruhan bakteri dilakukan hanya secara visual karena keterbatasan alat. Selain itu, tebalnya media agar-agar juga dapat menjadi faktor yang mempengaruhi diameter zona hambat pertumbuhan bakteri. Ketebalan media agar-agar yang efektif yaitu sekitar 4 mm. jika ketebalan media agar-agar <4mm maka difusi ekstrak akan menjadi lebih cepat, sedangkan jika ketebalan media agar-agar >4mm maka difusi ekstrak menjadi lebih lambat. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran ketebalan media agar-agar, sehingga tidak dapat diketahui pasti ketebalan *Muller Hinton Agar (MHA)* yang digunakan (Nithiya T, 2015; Zeniusa P, 2019).

SIMPULAN

Ekstrak *Streptomyces sp strain i18* tidak memiliki potensi sebagai antibiotik terhadap bakteri *Escherichia coli*. Tidak terdapat perbedaan diameter zona hambat, Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) ekstrak *Streptomyces sp strain i18* terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* yang bermakna secara statistik. Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak *Streptomyces sp strain i18* memiliki kandungan metabolit sekunder berupa saponin, triterpenoid dan anthraquinon glikosida.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarwati, Sujono TA, Sembiring L, dan Wahyuono S. (2016). Aktifitas Antifungi Isolat *Streptomyces* yang di Isolasi dari *Rizosfer* Rumput Belulang (*Eluisine Indica*). Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia.,13(2), 221-228.
- Astridwiyanti AAB, Mahendra AN, Dewi NWS. (2019). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 secara in vitro. Intisari Sains Medis,10(3), 482-86.

- Charousova I, Medo J, Halenarova E, dan Javorekova S. (2017). Antimicrobial and Enzymatic Activity of *Actinomycetes* Isolated from Soils of Coastal Islands. *Journal of Advances Pharmaceutical Technology and Research*, 8(2),46-51.
- Ekundayo FO, Oyeniran KA, dan Adedokun AD. (2014). Antimicrobial Activities of Some *Streptomyces* Isolated from Garden Soil Samples and Fish Pond Water in Futa. *Hournal Bio Science*, 22,21-29.
- Emerson R, Reis I, Martins MK, Lucio J, dan Magali J. (2012). Antibiotics Produced by *Streptomyces*. *The Brazilian Jurnal of Infectious Disease*, 16 (5), 466- 471.
- Eylands NJ, Evans MR, dan Shaw AM. (2021). Antimicrobial Mitigation via Saponin Intervention on *Escherichia coli* and Growth and Development of Hydroponic Lettuce. *HortTechnology*, 31(2), 174-180.
- Farikhah AN, Mursiti S, dan Prasetya AT. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Triterpenoid dari Biji Karika (*Carica pubescens*). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 9(2),112-116.
- Greco G, Turrini E, Catanzaro E dan Fimognari C. (2021). Marine Anthraquinones: Pharmacological and Toxicological Issues. *Marine Drugs*, 19(272),1-49.
- Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, dan Instiaty. (2016). *Farmakologi dan Terapi Edisi VI*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Karkouri AE, Assou SA, dan Hassouni ME. (2019). Isolation and Screening of *Actinomycetes* Producing Antimicrobial Substances from an Extreme Moroccan Biotope. *The Pan African Medical Journal*, 33,329
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI.
- Khan MI, Ahhmed A, Shin JH, Baek JS, Kim MY, Kim JD. (2018). Green Tea Seed Isolated Saponins Exerts Antibacterial Effects against Various Strain of Gram Positive and Gram Negative Bacteria, a Comprehensive Study in Vitro and in Vivo. *Hindiawi Evidance Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-12
- Nithiya T, Vijayalakshmi R. (2015). Antimicrobial Activity of Fruit Extract of *Annona squamosa* L. *WJPPS*, 4(5),1257-1267.
- Permenkes Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit.
- Prabasari PIP, Sumarya IM, Juliasih NKA. (2019). Daya Hambat Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe barbadensis* Miller) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara *In Vitro*. *Widya Biologi*, 01(01),23-33.
- Public Health Agency of Canada. 2012. *Escherichia coli* [Online] [diakses 1 September 2024]. <http://www.phac-aspc.gc.ca/fs-sa/fs-fi/ecolieng.php>

- Rundengan CH, Fatmawati, dan Herny S. (2017). Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Biji Pinangyaki (*Areca vestiaria*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Jurnal Ilmiah Farmasi, 6(1),37-46.
- Salimi Y, Bialangi N, Abdulkadir W, dan Situmeang B. (2019). Senyawa Triterpenoid dari Ekstrak N-Heksana Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.) dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Indonesian Journal of Chemical Science, 7(1),32- 40.
- Sousa CP. (2006). *Escherichia coli* as A Specialized Bacterial Patogen. Revista De Biologia E Ciencias Da Terra, 6(2), 341-352.
- Sripreechusak P dan Athipornchai A. (2019). Potential Antimicrobial Properties of *Streptomyces* Isolated from Samruk Mountain Soil, Chonburi Province, Thailand. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research, 10(4),195-199.
- Sudarmi K, Darmayasa IBG dan Muksin K.I. (2017). Uji Fitokimia dan Daya Hambat Ekstrak Daun Juwet (*Syzygium cumini*) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* ATCC. Jurnal Simbiosis, 5(2),47-51.
- Surjawardjo P, Susilorini TE, dan Benarivo V. (2016). Daya Hambat Dekok Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Streptococcus agalactiae* Penyebab Mastitis pada Sapi Perah. Jurnal Ternak Tropika, 17(1),11-21
- Tagousop CN, Tamokou JDD, Kengne IC, Ngnokam D, dan Nazabadioko LV. (2018). Antimicrobial Activities of Saponins from *Melanthera elliptica* and Their Synergistic Effects with Antibiotics Against Pathogenic Phenotypes. Chemistry Central Journal, 12(97),1-9.
- Tansil AYM, Nangoy E, Posangi J, dan Bara RA. (2016). Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa*) Terhadap Pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Jurnal e-Biomedik, 4(2),1- 5.
- Web A, Starr M. (2005). Acute Gastroenteritis in Children. Aust Fam Physician, 34,227-31.
- Widyasanti A, Siti H, dan Dadan R. (2015). Aktivitas Antibakteri Ekstrak The Putih Terhadap Bakteri Gram Positif dan Negatif. Jurnal Penelitian Teh dan Kina,18(1),55-60.
- Wiradana KA, Pinatih KJP, dan Hendrayana MA. (2019). Uji Daya Hambat Kombinasi Siprofloksasin Dengan Obat Non-Antibiotik Artesunat, Diklofenak dan Loperamid Terhadap Pertumbuhan Isolat Klinis *Escherichia coli*. E-Jurnal Medika, 8(3), 1-8.
- Wulansari ED, Lestari D, dan Khoirunissa MA. (2020). Kandungan Terpenoid dalam Daun Ara (*Ficus carica* L.) Sebagai Agen Antibakteri Terhadap Bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*.
- Xu SH, Zhang C, Wang WW, Yu BY, dan Zhang J. (2017). Site-selective Biotransformation of Ursane Triterpenes by *Streptomyces griseus* ATCC 13273. Royal Society of Chemistry, 7,20754-20759.
- Zeniusa P, Ramadhian MR, Nasution SH, dan Karima N. (2019). Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Teh Hijau terhadap *Escherichia coli* Secara In Vitro Majority, 8(2),136-143.