

OPTIMIZATION OF FERMENTATION TIME OF *ACTINOMYCETES* ISOLATE ON THE GROWTH OF *TRICHOPHYTON RUBRUM* IN VITRO

Muhammad Faris Faruqi^{*1}, Meiskha Bahar², Hany Yusmaini³, Andri Pramesyanti⁴
1,2,3,4Faculty of Medicine of Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta

*Corresponding author email: mfarisfaruqi@upnvj.ac.id

ABSTRAK

Indonesia adalah negara berkembang dengan iklim tropis yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan mikroba penyebab penyakit infeksi salah satunya jamur. Jamur yang bersifat pathogen dapat menyebabkan penyakit pada manusia salah satunya dermatofitosis. Dermatofitosis disebabkan oleh jamur dari genus *Trichophyton*. *Actinomyces* termasuk bakteri Gram positif, berbentuk batang dan membentuk spora, dan dibandingkan dengan kelompok bakteri lain mempunyai perbedaan yang istimewa yaitu menghasilkan produk senyawa bioaktif yang dapat berperan sebagai antifungi. Produksi senyawa antifungi dipengaruhi oleh faktor tingkat keasaman karena *Actinomyces* hidup optimal pada pH 6-8, dan juga lama fermentasi yang berbeda meskipun efektivitasnya tidak sebanding lurus dengan semakin lama fermentasi dilakukan. Penelitian ini menggunakan sampel isolat *Actinomyces* yang sudah berhasil diisolasi dari tanah Kebun Raya Bogor. Penelitian ini menggunakan metode difusi sumuran untuk menguji aktifitas antifungi dari sampel isolat. Aktifitas isolat *Actinomyces* dengan lama fermentasi 1, 2, dan 3 hari mampu menghambat pertumbuhan *T. rubrum* dengan rata-rata zona hambat sebesar 8,60 mm; 8,32 mm; dan 15,44 mm secara berurutan. Hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa lama fermentasi paling optimal dalam menghambat pertumbuhan *T. rubrum* adalah pada fermentasi hari ke-3 dengan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan hari ke-1 dan ke-2. Dapat disimpulkan pada penelitian ini bahwa lama fermentasi yang paling optimum adalah pada hari ke-3.

Kata kunci: *Actinomyces*, Fermentasi, *Trichophyton rubrum*

1. Pendahuluan

Indonesia adalah negara berkembang dengan iklim tropis yang cenderung hangat dan lembab (Legionosuko *et al.*, 2019). Kondisi iklim tersebut mendukung pertumbuhan dan perkembangan mikroba penyebab penyakit infeksi. Kejadian penyakit akibat infeksi masih sangat tinggi dan masuk ke dalam salah satu penyakit terbanyak di Indonesia (Kemenkes RI, 2021).

Dermatofitosis adalah salah satu penyakit infeksi jamur superfisial disebabkan oleh jamur dermatofita. Jamur dermatofita memiliki kemampuan untuk melekat pada keratin dan menggunakannya sebagai sumber nutrisi, dengan cara menyerang jaringan berkeratin seperti stratum korneum pada epidermis, rambut, dan kuku. Tinea capitis adalah infeksi dermatofita pada kulit kepala dan folikel rambut dengan agen penyebab yang paling sering berasal dari 2 genus yaitu *Tricophyton* dan *Microsporum* (Rihatmadja, 2016). Dermatomitosis superfisial sangat sering ditemui dimana telah mengenai 20-25% populasi dunia (Febrianti *et al.*, 2021).

Terapi sistemik digunakan apabila terapi topikal tidak mengatasi penyakitnya, infeksi terjadi di banyak bagian, serta sulit diobati. Seperti infeksi jamur pada kuku (*onychomycosis*) atau pada kulit kepala (*tinea capitis*) (Ramdan, 2019). Dengan terbatasnya pilihan terapi dan meluasnya infeksi jamur, resistensi antijamur akan menjadi masalah yang serius di masa yang akan datang. Sehingga perlu adanya pembaruan atau pilihan baru untuk terapi anti jamur untuk mencegah kejadian resistensi anti jamur (Apsari & Adiguna, 2013).

Actinomyces termasuk bakteri Gram positif, berbentuk batang dan membentuk spora, dan dibandingkan dengan kelompok bakteri lain mempunyai perbedaan yang istimewa yaitu menghasilkan produk senyawa bioaktif. Bakteri ini banyak ditemukan di tanah, air dan berasosiasi dengan tanaman tingkat tinggi. Bakteri ini merupakan mikroorganisme penghasil senyawa aktif terbanyak dibandingkan dengan bakteri atau kapang, baik itu senyawa aktif sebagai antimikroba, antikanker, antivirus, maupun antikolesterol (Alfikri, 2020). Oleh karena itu senyawa aktif yang dihasilkan oleh *Actinomyces* ini dapat menjadi alternatif dalam menjadi terapi anti jamur pada jamur yang dapat menginfeksi manusia.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pengujian isolat *Actinomyces* pada jamur *Candida albicans* memiliki hasil yang signifikan pada fermentasi hari keenam (Dewi, 2018). Dan pada penelitian lainnya yang diujikan pada bakteri *Klebsiella pneumoniae* menunjukkan bahwa hasil yang paling signifikan didapatkan pada sampel hasil fermentasi hari kedelapan (Insani, 2022). Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa lama fermentasi yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan suatu mikroba tertentu adalah berbeda. Sehingga perlu diteliti lebih lanjut untuk isolat *Actinomyces* ini pada mikroba lainnya dengan optimasi lama fermentasi.

2. Metode Penelitian

Alat dan Bahan Alat yang digunakan dalam Penelitian ini adalah Mikroskop (Olympus), Autoklaf, Inkubator (Memmert), Tabung reaksi (Pyrex), Rak tabung reaksi, Cawan Petri, Pipet, Mikropipet (DragonLab), Pembakar bunsen, Jangka sorong digital, Gelas ukur dan Beker (Pyrex), Kertas Lakmus, Ose steril, dan spatula Bahan yang digunakan berupa Sampel isolat bakteri *Actinomyces*, Sampel jamur *Trichophyton rubrum*, Media fermentasi, Media *Saboraud Dextrose Agar* (SDA), dan NaOH 1 M Fluconazole

Jalannya Penelitian

1. Sterilisasi Alat

Peralatan yang akan digunakan dibersihkan dahulu dengan mencucinya menggunakan sabun dan air mengalir lalu dikeringkan. Tujuan dari dilakukannya sterilisasi adalah untuk menghilangkan dan membersihkan alat yang di gunakan dari berbagai macam

mikroorganisme. Alat-alat yang sudah dicuci akan disterilisasi dengan menggunakan *autoclave* yang akan dipanaskan dengan suhu 121°C selama 15-20 menit. Setelah itu, alat tersebut akan didiamkan hingga mencapai suhu kamar dan alat siap digunakan.

2. Fermentasi *Actinomyces* dengan kontrol Ph

Isolat *Actinomyces* akan di fermentasi dengan menggunakan media cair yang di dalamnya mengandung glukosa 1%, manitol 2% dan pepton 2%. Proses fermentasi isolat *Actinomyces* ini akan dilakukan selama 1, 2 dan 3 hari dengan menggunakan *shaker* berkecepatan 50 rpm selama 5 menit. Selain itu, akan dilakukan kontrol pH sebelum dan sesudah fermentasi pada media cair yang mengandung glukosa 1%, manitol 2% dan pepton 2%. Setelah itu, hasil dari proses fermentasi ini dituang ke dalam media sumuran untuk uji aktivitas isolat *Actinomyces* terhadap jamur *Trichophyton rubrum*. Hasil dari fermentasi ini juga akan dilakukan pengontrolan pH agar tetap berada pada ambang 6-8. Apabila terjadi perubahan hingga melewati batas ambang pH tersebut maka akan dilakukan penambahan larutan penyangga atau *buffer* agar kadar pH kembali berada pada ambangnya.

3. Pembuatan Suspensi dan Media Jamur *Trichophyton rubrum* dan Uji Antimikroba

Disediakan 10 ml NaCl 0,9% steril pada masing-masing di dalam tabung reaksi. Suspensikan jamur *T. rubrum* dengan menggunakan jarum ose dari biakan SDA ke dalam NaCl 0,9% steril sampai kekeruhannya sama dengan suspensi standar yaitu 0,5 Mc. Farland, maka konsentrasi suspensi jamur tersebut adalah 10⁸ koloni/ml. Pembuatan media dilakukan dengan cara menimbang media *Sabouraud-Dextrose Agar* (SDA) dengan berat sebesar 13,5 gr lalu dilarutkan ke dalam larutan NaCl 0,9% sebanyak 150 mL. Selanjutnya, diaduk hingga tercampur sambil dipanaskan hingga mendidih. Lalu di sterilisasi dengan autoklaf dengan suhu 121°C dan tekanan 15 Psi selama 20 menit. Hasilnya akan dimasukkan ke dalam cawan petri sebagai *first layer*. Selanjutnya diletakkan plat silinder pada cawan yang sudah terdapat *first layer* media SDA untuk membentuk sumuran. Kemudian tuangkan campuran suspensi jamur *T. rubrum* dengan media SDA dan dituangkan ke dalam cawan. Setelah media memadat, pelat silinder diangkat dari cawan dan hingga akhirnya terbentuk sumuran untuk proses uji aktifitas anti mikroba.

4. Uji Aktivitas Antijamur

Uji aktivitas antimikroba terhadap jamur *Trichophyton rubrum* dilakukan dengan menggunakan metode difusi sumuran. Biakan yang didapatkan dari hasil kultur bakteri pada media SDA, selanjutnya akan disiapkan pada cawan petri dengan tiga kuadran dan telah dibentuk sumuran dengan diameter sebesar 5 mm pada setiap kuadran. Setelah itu, hasil fermentasi bakteri *Actinomyces* akan dimasukkan ke dalam sumuran lubang cawan yang telah di buat dengan menggunakan mikropipet. Setelah itu, biakan akan dilakukan inkubasi dengan suhu 37°C selama 24 jam dan selanjutnya mengamati aktivitas antimikroba yaitu pengamatan ada tidaknya pembentukan zona hambat bening pada cawan.

Analisis Data

Data yang didapatkan dari hasil pengamatan pada penelitian akan dilakukan analisis dan di olah untuk menentukan apakah terdapat perbedaan aktivitas antimikroba isolat *Actinomyces* berdasarkan optimasi fermentasi 1,2 dan 3 hari serta kontrol pH terhadap pertumbuhan jamur *T. rubrum* yang bermakna pada setiap perlakuan. Data yang didapatkan akan dilakukan uji normalitas data untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak. Uji ini dapat dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk* karena sampel penelitian yang digunakan

kurang dari 50. Jika hasil menunjukkan $P > 0.05$ maka data tersebut merupakan data berdistribusi normal. Selanjutnya, akan dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui varians data dengan menggunakan tes levene. Jika $P > 0.05$ maka menunjukkan bahwa kelompok data yang di dapatkan memiliki varians yang bersifat homogen.

Metode *One Way* ANOVA digunakan untuk analisis komparatif dan membandingkan rata-rata dari diameter zona hambat yang terbentuk. Metode ini dapat dilakukan apabila data terdistribusi normal, tidak berpasangan dengan varians data yang bersifat homogen. Jika hasil uji *One Way* ANOVA menunjukkan hasil adanya perbedaan aktivitas antimikroba antar kelompok perlakuan, maka setelah itu dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui secara detail kelompok mana yang berbeda secara signifikan.

3. Hasil dan Pembahasan

Diameter zona hambat yang terbentuk dari hasil uji aktifitas antifungi isolat *Actinomyces* memiliki hasil yang bervariasi berdasarkan lama fermentasinya baik fermentasi hari ke-1, hari ke-2, maupun hari ke-3. Hasil dengan rata-rata diameter zona hambat terbesar terbentuk dari hasil uji isolat dengan lama fermentasi hari ke-3 dengan rata-rata 15,44 mm. Hasil tersebut lebih besar daripada kelompok lainnya dengan kelompok fermentasi hari ke-1 dan ke-2 secara berurutan sebesar 8,60 mm dan 8,32 mm. Pada percobaan kontrol negatif dengan menggunakan larutan aquades tidak menghasilkan pembentukan zona hambat di sekitar sumuran yang menunjukkan bahwa aquades tidak dapat menghambat pertumbuhan *T. rubrum*. Sedangkan pada kontrol positif dengan menggunakan antibiotik fluconazole menghasilkan pembentukan zona hambat terbesar di sekitar sumuran dengan rata-rata sebesar 20,31 mm

Tabel 1. Hasil Ukur Zona Hambat Isolat *Actinomyces* Terhadap *T. rubrum*

Percobaan	Fermentasi Hari Ke-1	Fermentasi Hari Ke-2	Fermentasi Hari Ke-3	Kontrol Positif	Kontrol Negatif
1	9.64	7.84	15.93	20.46	0
2	8.75	7.89	15.73	21.38	0
3	7.94	8.12	14.82	20.4	0
4	8.61	9.37	15.27	19.85	0
5	8.06	8.41	15.45	19.5	0
Total	43	41.63	77.2	101.59	0
Rata-rata	8.6	8.32	15.44	20.318	0

Sumber : Data Primer, 2022

Analisis data yang dilakukan adalah menggunakan metode *One Way Analysis of Variance* (ANOVA) untuk mengetahui perbedaan rata-rata dari diameter zona hambat yang terbentuk pada setiap kelompok perlakuan. Syarat data yang harus dipenuhi yaitu data berdistribusi normal dan varians data yang bersifat homogen. Uji normalitas data untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal dapat menggunakan uji Shapiro-Wilk karena jumlah sampel penelitian ini kurang dari 50. Berikut adalah hasil pengujian normalitas dari data yang didapat.

Tabel 2 Hasil Uji Normalitas Data

<u>Kelompok Perlakuan</u>	<u>Statistic</u>	<u>df</u>	<u>Sig.</u>
Hari 1	.918	5	.515
Hari 2	.834	5	.148
Hari 3	.977	5	.916
Kontrol <u>Positif</u>	.955	5	.773

Sumber : Data Primer, 2022

Berdasarkan hasil uji *Saphiro-Wilk* pada tabel di atas menunjukkan hasil bahwa data dari setiap kelompok perlakuan memiliki nilai signifikansi sebesar $P > 0,05$ yang berarti bahwa data tersebut berdistribusi normal dan memenuhi syarat uji One Way ANOVA.

Tabel 3. Hasil Uji One Way ANOVA

One Way ANOVA	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4	299.220	968.727	.000
Within Groups	20	.309		
Total	24			

Sumber : Data Primer, 2022

Hasil dari uji *One Way* ANOVA diatas menunjukkan bahwa nilai signifikansi dari data tersebut adalah 0,00 yang mana nilainya $< 0,05$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa setidaknya terdapat perbedaan rata-rata zona hambat yang bermakna secara signifikan pada setiap kelompok perlakuan. Selanjutnya akan dilakukan uji Post Hoc untuk mengetahui secara detail kelompok mana yang berbeda dengan kelompok yang lainnya. Jenis uji *Post Hoc* yang akan digunakan adalah *Tukey's Honestly Significant Difference Test* (HSD).

Tabel 4. Hasil Uji Post Hoc Tukey's HSD

<u>Lama Fermentasi</u>	<u>Lama Fermentasi</u>	<u>Sig.</u>	<u>Keterangan</u>
Hari 1	Hari 2	.934	Tidak terdapat perbedaan
	<u>Hari 3</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol +</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol -</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
Hari 2	Hari 1	.934	Tidak terdapat perbedaan
	<u>Hari 3</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol +</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol -</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
Hari 3	Hari 1	.000	Terdapat Perbedaan
	<u>Hari 2</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol +</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol -</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
Kontrol +	Hari 1	.000	Terdapat Perbedaan
	<u>Hari 2</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Hari 3</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol -</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
Kontrol -	Hari 1	.000	Terdapat Perbedaan
	<u>Hari 2</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Hari 3</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>
	<u>Kontrol +</u>	<u>.000</u>	<u>Terdapat Perbedaan</u>

Sumber : Data Primer, 2022

Berdasarkan hasil data pada uji *Post Hoc Tukey's HSD* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan fermentasi isolat *Actinomyces* pada hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 serta kontrol negatif. Kesimpulan tersebut ditunjukkan dari hasil data signifikansi $P < 0,05$ yakni sebesar 0,000. Pada kelompok perlakuan fermentasi hari ke-1 dibandingkan dengan kelompok fermentasi hari ke-2 tidak memiliki perbedaan yang signifikan karena memiliki nilai signifikansi sebesar 0,934 yang mana nilai tersebut $> 0,05$.

Berdasarkan hasil uji lama optimasi fermentasi isolat *Actinomyces* terhadap pertumbuhan *Trichophyton rubrum* yang dilakukan pada hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 dapat menghambat pertumbuhan *Trichophyton rubrum* dengan adanya zona hambat yang terbentuk pada sekitar sumuran media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) dengan dilakukan pengaturan atau kontrol pH pada nilai optimal tumbuh bakteri yaitu antara 6-8. Pembentukan zona hambat pada setiap kelompok perlakuan hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-3 menunjukkan adanya nilai rata-rata yang bervariasi yaitu dengan nilai rata-rata zona hambat sebesar 8.6 mm; 8.32 mm; 15.44 mm. Aktivitas antifungi dari isolat *Actinomyces* ini mengalami sedikit penurunan ukuran rata-rata zona hambat antara fermentasi hari ke-1 dengan fermentasi hari ke-2. Namun, hasil pengamatan dari fermentasi hari ke-3 mengalami peningkatan rata-rata ukuran zona hambat. Data tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai rata-rata ukuran zona hambat diantara waktu lama fermentasi. Diantara data tersebut nilai rata-rata ukuran diameter zona hambat terbesar terdapat pada lama fermentasi hari ke-3. Berdasarkan hasil data tersebut maka dapat disimpulkan bahwa optimasi lama fermentasi isolat *Actinomyces* dapat menghasilkan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai antimikroba yang dalam hal ini adalah sebagai antifungi terhadap jamur *Trichophyton rubrum*.

Bakteri *Actinomyces* banyak ditemukan pada berbagai lingkungan baik tanah maupun lautan (Behie *et al.*, 2017; Masda, 2018). Populasi *Actinomyces* di tanah adalah hampir 40% dari total mikroflora tanah. Lebih-lebih lagi, proteobacteria dan actinobacteria adalah populasi yang dominan yang ditemukan di tanah sekitar berbagai jenis spesies tanaman. *Actinomyces* berlimpah di Sekitar tanaman karena akar tanaman mengeluarkan eksudat mengandung bahan organik seperti asam amino, gula, dan asam organik yang merupakan nutrisi bagi mikroorganisme di sekitarnya. Selain itu, komposisi dan pola eksudat akar, spesies tanaman, dan jenis tanah mempengaruhi aktivitas dan populasi mikroba rizosfer (Rante *et al.*, 2020) Bakteri *Actinomyces* merupakan bakteri yang mampu menghasilkan metabolit sekunder pada lingkungan hidupnya seperti tanaman. Senyawa metabolit yang dihasilkan ini dapat dimanfaatkan pada berbagai bidang seperti industri medis maupun farmasi sebagai bahan antimikroba, antijamur dan antikanker (Dewi, 2018; Marlina, Rozirwan dan Putri, 2019). Fermentasi dari mikroorganisme seperti *Actinomyces* akan menghasilkan suatu zat berupa metabolit sekunder yang dapat digunakan sebagai antimikroba (Masda, 2018). Proses fermentasi dapat terjadi ketika adanya medium fermentasi yang mendukung pertumbuhan dari bakteri seperti adanya suatu zat karbon dan mineral seperti magnesium, natrium, besi, ataupun kalium (Warsi & Sulistyani, 2018).

Pengaruh pH merupakan salah satu faktor penting dalam proses fermentasi bakteri. pH merupakan salah satu parameter penting yang dapat mempengaruhi hasil dan kualitas dari produk akhir berupa metabolit sekunder. Dikarenakan pada pH optimal mikroorganisme akan dapat mencerna nutrisi yang tersedia pada media dengan berat yang sebanding dengan beratnya sendiri sehingga akan dapat menghasilkan senyawa metabolit dalam jumlah yang lebih besar pula (Wikrama Yuda *et al.*, 2018). Pada berbagai macam jenis bakteri memiliki pH optimum yang berbeda. Hal tersebut berkaitan dengan faktor lingkungan hidupnya (Fadilah *et al.*, 2018). Bakteri *Actinomyces* dapat tumbuh dengan baik pada medium fermentasi pada pH optimal yaitu kisaran antara 6,0 – 8,0. pH optimal ini dipertahankan dengan melakukan penambahan buffer yang sesuai pada medium fermentasi (Song *et al.*, 2012).

Lama fermentasi menjadi salah satu faktor yang berperan penting dalam proses fermentasi dari mikroorganisme dan berpengaruh secara signifikan terhadap hasil yang muncul setelah dilakukan fermentasi tersebut. Lama fermentasi ini perlu diketahui agar dapat diperoleh hasil senyawa metabolit sekunder dengan jumlah yang paling besar sehingga memberikan efek antifungi yang lebih besar. Berdasarkan fase perkembangan pada bakteri *Actinomyces*,

terdapat 4 fase perkembangan yaitu fase lag, fase eksponensial, fase stasioner, dan fase kematian (Amaria, 2017). Beberapa senyawa metabolit yang berperan sebagai antifungi diantaranya *Rapamycin*, *Polioxy B* dan *D*, dan juga *Validamycin A*. ketiganya memiliki peran yang berbeda dalam menghambat pertumbuhan jamur. Yang pertama yang bertindak sebagai penghambat biosintesis protein pada mikroorganisme tetapi tidak pada mamalia sehingga biosintesis jamur dapat dihambat, yang kedua mengganggu sintesis dinding sel jamur dengan menghambat kitin sintase, dan yang terakhir penghambat kuat trehalosa yang menekan pemecahan trehalosa intraseluler. Trehalose dikenal sebagai karbohidrat penyimpanan, dan trehalase memainkan peran penting dalam transportasi glukosa pada serangga dan jamur. Cara kerja ini memberikan *validamycin A* selektivitas biologis yang menguntungkan, karena vertebrata tidak bergantung pada hidrolisis trehalosa disakarida untuk metabolismenya (Barka *et al.*, 2016).

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa isolat *Actinomyces* yang diambil dari tanah Kebun Raya Bogor memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan *Trichophyton rubrum* dengan lama fermentasi paling optimal adalah hari ke-3.

Daftar Pustaka

- Alfikri, M. R. (2020). *Isolasi, Identifikasi Dan Uji Potensi Actinomyces Dalam Meningkatkan Ketersediaan Hara Fosfat Tanah Andisol*.
- Amaria, R. P. (2017). *Pengaruh waktu fermentasi pada produksi senyawa antioksidan dari fungi endofit daun Tanaman Rosella (Hibiscus sabdariffa L.)*. 64.
- Apsari, A. S., & Adiguna, M. S. (2013). *Resistensi Antijamur Dan Strategi Untuk Mengatasi*.
- Barka, E. A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Klenk, H.-P., Clément, C., Ouhdouch, Y., & van Wezel, G. P. (2016). Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(1). <https://doi.org/10.1128/mmbr.00019-15>
- Behie, S. W., Bonet, B., Zacharia, V. M., McClung, D. J., & Traxler, M. F. (2017). Molecules to ecosystems: Actinomycete natural products in situ. *Frontiers in Microbiology*, 7(JAN), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02149>
- Dewi, A. K. (2018). Aktivitas Antifungi Isolat Actinomyces Dari Sampel Pasir Gunung Merapi Dengan Lama Fermentasi Yang Berbeda Terhadap Candida albicans. *Repository.Umsu.Ac.Id*, 1–15. <http://repository.umsu.ac.id/handle/123456789/2311>
- Febrianti, F., Sasongkowi, R., & Anggraini, A. D. (2021). POTENSI METABOLIT SEKUNDER ANTIFUNGI AKTINOMISETES YANG DIISOLASI DARI TANAH MANGROVE WONOREJO SURABAYA TERHADAP *Trichophyton rubrum*. *Jurnal Analisis Kesehatan Sains*, 10. <http://journal.poltekkesdepkes-sby.ac.id/index.php/ANKES>
- Insani, A. N. (2022). Aktivitas Daya Hambat Isolat Actinomyces dengan Lama Fermentasi yang Berbeda terhadap Pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 11(2), 1–59. <https://doi.org/https://doi.org/10.25077/jka.v11i2.2014>
- Kemkes RI. (2021). *Profil Kesehatan Indonesia* (F. Sibuea, B. Hardhana, & W. Widiyanti (ed.)). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Legionosuko, T., Adnan Madjid, M., Asmoro, N., & Samudro, E. G. (2019). Samudro-Posisi dan Strategi Indonesia dalam Menghadapi Perubahan Iklim guna. *Mendukung Ketahanan Nasional JURNAL KETAHANAN NASIONAL*, 25(3), 295–312.
- MARLINA, M., Rozirwan, R., & Putri, W. A. E. (2019). *ACTINOMYCETES YANG DIISOLAT DARI MANGROVE Avicennia alba DI PERAIRAN TANJUNG API-API, SUMATERA SELATAN*. https://repository.unsri.ac.id/649/%0Ahttps://repository.unsri.ac.id/649/1/RAMA_54241_0805118152002_4_0021057908_0012057905_01_front_ref.pdf
- Masda, N. R. (2018). *Potensi Metabolit Sekunder Isolat Actinomyces SM-2 dari Rizosfer Andrographis paniculata Sebagai Penghasil Senyawa Antibakteri*. 1–51.
- Ramdan, K. M. (2019). *PROFIL PENGGUNAAN OBAT ANTI JAMUR DARI POLI KLINIK KULIT DAN KELAMIN DI RUMAH SAKIT SUMEDANG*.
- Rante, H., Alam, G., Pakki, E., Usmar, U., & Ali, A. (2020). Identification and Antibacterial Activity of Actinomyces Isolated From Medicinal Plant *Andrographis paniculata* Rhizosphere Soil. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, 7(4), 1–7.
- Rihatmadja, R. (2016). Anatomi dan Faal Kulit. In *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin FKUI*.

- Song, Q., Huang, Y., & Yang, H. (2012). Optimization of Fermentation Conditions for Antibiotic Production by Actinomycetes YJ1 Strain against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Journal of Agricultural Science*, 4(7), 95–102. <https://doi.org/10.5539/jas.v4n7p95>
- Warsi, W., & Sulistyani, N. (2018). The Optimization of Secondary Metabolite Production Time and Screening Antibacterial Activity of Actinomycetes Isolate from Tin Plant Rizosfer (*Ficus carica*). *Jurnal Teknologi Laboratorium*, 7(1). <https://doi.org/10.29238/teknolabjournal.v7i1.120>
- Wikrama Yuda, I. G. Y., Mahaputra Wijaya, I. M., & Suwariani, N. P. (2018). STUDI PENGARUH pH AWAL MEDIA DAN KONSENTRASI SUBSTRAT PADA PROSES FERMENTASI PRODUKSI BIOETANOL DARI HIDROLISAT TEPUNG BIJI KLUWIH (*Actinocarpus communis*) DENGAN MENGGUNAKAN *Saccharomyces cerevisiae*. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 6(2), 115. <https://doi.org/10.24843/jrma.2018.v06.i02.p03>