



**USULAN PROGRAM KREATIVITAS MAHASISWA**

**JUDUL PROGRAM**

**AKTIVITAS ANTIBIOTIK EKSTRAK MIKROBA *ACTINOMYCETES*  
YANG DIISOLASI DARI PERAIRAN LAUT KEPULAUAN SERIBU  
PROVINSI DKI JAKARTA TERHADAP *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* GALUR LABKES-026 : PEMANFAATAN KEKAYAAN  
LAUT INDONESIA SEBAGAI TEROBOSAN BARU TERAPI  
*TUBERKULOSIS MULTI DRUG RESISTANT***

**BIDANG KEGIATAN :**

**PKM – ARTIKEL ILMIAH**

**Diusulkan oleh :**

|                                 |                  |                      |
|---------------------------------|------------------|----------------------|
| <b>Catherine Hermawan Salim</b> | <b>201366164</b> | <b>Angkatan 2013</b> |
| <b>Esti Esterlina Senandi</b>   | <b>201466004</b> | <b>Angkatan 2014</b> |
| <b>Rika Mariana Fitria</b>      | <b>201366014</b> | <b>Angkatan 2013</b> |

**UNIVERSITAS INDONUSA ESA UNGGUL**

**JAKARTA**

**2016**

## HALAMAN PENGESAHAN


1. Judul Kegiatan : Aktivitas Antibiotik Ekstrak Mikroba *Actinomyces* yang Diisolasi dari Perairan Laut Kepulauan Seribu Provinsi DKI Jakarta Terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* Galur Labkes-026 : Pemanfaatan Kekayaan Laut Indonesia Sebagai Terobosan Baru Terapi Tuberculosis *Multi Drug Resistant* PKM-AI
2. Bidang Kegiatan
3. Ketua Pelaksana Kegiatan
  - a. Nama lengkap : Catherine Hermawan Salim
  - b. NIM : 201366164
  - c. Jurusan : Fisioterapi
  - d. Universitas : Universitas Indonusa Esa Unggul
  - e. Alamat Rumah dan No.Telp/HP : Jln. Kali Pojok Nomor 11, Jakarta Barat / 087880928983
  - f. Alamat Email : cathysalim8@gmail.com
4. AnggotaPelaksana Kegiatan : 2 orang
5. Dosen Pendamping
  - a. Nama lengkap dan gelar : Abdul Chalik Meidian, Amd.FT, SAP, M.fis
  - b. NIDN : 0316058204
  - c. Alamat rumah dan No.Tel/HP : Jl. Let.Jend Suprpto Gg.Adjid Nomor 10, Jakarta Pusat / 081310933082

Jakarta, 16 Maret 2016

Menyetujui,  
Ketua Program Studi,  
Fakultas Fisioterapi UEU

Ketua Pelaksana Kegiatan,

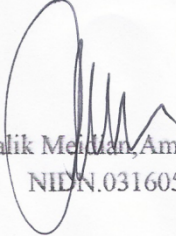
  
(Abdul Chalik Meidian, Amd.FT, SAP, M.fis)  
NIDN.0316058204

  
(Catherine Hermawan Salim)  
NIM.201366164

Wakil Rektor Bidang Kemahasiswaan

Dosen Pendamping,

  
(Ari Pambudi, S.Kom, M.Kom)  
NIP. 0208040375

  
(Abdul Chalik Meidian, Amd.FT, SAP, M.fis)  
NIDN.0316058204

## DAFTAR ISI

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| HALAMAN JUDUL .....        | i   |
| HALAMAN PENGESAHAN .....   | ii  |
| DAFTAR ISI .....           | iii |
| ABSTRAK .....              | iv  |
| PENDAHULUAN .....          | 1   |
| TUJUAN .....               | 2   |
| METODE PENELITIAN.....     | 2   |
| HASIL DAN PEMBAHASAN ..... | 4   |
| KESIMPULAN .....           | 6   |
| DAFTAR PUSTAKA .....       | 7   |
| LAMPIRAN .....             | 9   |

**AKTIVITAS ANTIBIOTIK EKSTRAK MIKROBA *ACTINOMYCETES*  
YANG DIISOLASI DARI PERAIRAN LAUT KEPULAUAN SERIBU  
PROVINSI DKI JAKARTA TERHADAP *MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS* GALUR LABKES-026 : PEMANFAATAN KEKAYAAN  
LAUT INDONESIA SEBAGAI TEROBOSAN BARU TERAPI  
*TUBERKULOSIS MULTI DRUG RESISTANT***

Catherine Hermawan Salim, Esti Esterlina Senandi, Rika Mariana Fitria  
Jurusan Fisioterapi, Fakultas Fisioterapi,  
Universitas Esa Unggul, Indonesia

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Para peneliti memperkirakan terdapat  $\pm$  50 juta orang di seluruh dunia terinfeksi galur *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap lebih dari satu macam obat anti tuberkulosis (OAT). *Actinomycetes* telah terbukti memiliki kemampuan untuk melawan bakteri yang telah resisten. **Tujuan:** Mengetahui aktivitas antibiotik dari ekstrak mikroba *Actinomycetes* yang diisolasi dari perairan laut Kepulauan Seribu terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*). **Metodologi :** Penelitian eksperimental rancang acak lengkap (RAL) dengan desain *post test*. *Actinomycetes* yang telah diisolasi dilakukan peremajaan pada *yeast-malt extract agar* (ekstrak ragi 4g/L, ekstrak malt 10g/L, glukosa 4g/L dan agar 20g/L). **Hasil :** *Streptomyces luridus* memproduksi antibiotik *dehydrophos*. Senyawa ini memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap *Mycobacterium*. **Kesimpulan :** Ekstrak mikroba *Actinomycetes* isolat 16IM7 yang diisolasi dari perairan laut Kepulauan Seribu memiliki aktivitas antibiotik terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*) dengan nilai MIC sebesar 0,25  $\mu$ g/sumur dan berpotensi digunakan sebagai sumber penghasil antibiotik untuk penyakit Tuberkulosis Multi Drug Resistant (TB MDR).

**Keyword :** *Actinomycetes, Tuberculosis MDR, Antibiotik*

**ABSTRACT**

**Background:** The researchers estimate there are  $\pm$  50 million people worldwide are infected with *Mycobacterium tuberculosis* strains resistant to more than one kind of anti-tuberculosis drugs (OAT). *Actinomycetes* have proven to have the ability to fight bacteria that were resistant. **Objective:** To determine the activity of antibiotics from *actinomycetes* microbial extracts isolated from marine waters Thousand Islands against *Mycobacterium tuberculosis* strains Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*). **Methodology:** This study was a completely randomized experimental design (CRD) with *post test* design. *Actinomycetes* have been isolated rejuvenation done on *yeast-malt extract agar* (yeast extract 4g/L, malt extract 10g/L, glucose 4g/L and that 20g/L). **Results:** The extract microbial isolates 16IM7 *actinomycetes* isolated from marine waters Thousand Islands have antibiotic activity against *Mycobacterium tuberculosis* strains Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*) with MIC values of 0.25  $\mu$ g / well and could potentially be used as a source of antibiotics Tuberculosis Multi Drug Resistant disease (TB MDR)

**Keyword :** *Actinomycetes, Tuberculosis MDR, Antibiotics*

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini menyebabkan angka kematian terbesar di seluruh dunia, sekitar 2 sampai 9 juta orang terbunuh setiap tahunnya (WHO, 2004). Indonesia saat ini berada pada rangking kelima dengan beban tuberkulosis tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi tuberkulosis semua kasus adalah sebesar 660.000 dan estimasi insidensi berjumlah 430.000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat tuberkulosis diperkirakan 61.000 kematian per tahunnya. Tingginya angka kasus baru dan kematian yang terjadi menjadikan tuberkulosis sebagai masalah kesehatan yang segera harus diatasi (WHO, 2010).

Pemerintah Indonesia telah menerapkan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*) sejak tahun 1995 sebagai upaya penanggulangan tuberkulosis secara nasional. Namun sejak tahun 1980-an, kasus tuberkulosis di seluruh dunia meningkat karena munculnya MDR-TB (Multi Drug Resistant Tuberkulosis). MDR-TB mendorong penggunaan obat tuberkulosis lini kedua yang lebih toksik seperti kapreomisin, sikloserin, kanamisin, dan etionamid (Tripathi *et al*, 2005).

Para peneliti memperkirakan terdapat  $\pm$  50 juta orang di seluruh dunia terinfeksi galur *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap lebih dari satu macam obat anti tuberkulosis (OAT). Resistensi terhadap OAT seperti isoniazid, streptomisin, etambutol, rifampisin, dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain pengobatan yang tidak teratur, ketidak patuhan berobat, pemakaian obat tunggal pada penderita tuberkulosis (WHO, 2010).

Timbulnya resistensi terhadap OAT pada *Mycobacterium tuberculosis* disebabkan mutasi random pada kromosom bakteri. Proses mutasi tersebut terjadi secara spontan pada galur lainnya, bahkan terjadinya sebelum kontak dengan obat. Sifat resistensi ini juga disebabkan karena adanya mutasi gen yang terekspresi menjadi protein atau enzim tertentu dalam bakteri tersebut, misalnya terjadinya resistensi terhadap rifampisin karena mutasi gen *rpoB* yang terekspresi menjadi RNA polymerase (Morris *et al*, 2012).

Hal ini mendorong ilmuwan untuk melakukan eksplorasi sumber penghasil antibiotik baru, misalnya memanfaatkan metabolik sekunder dari mikroba (Clardy *et al*, 2006). Salah satu mikroba penghasil antibiotik adalah *Actinomycetes*. *Streptomyces* spp. merupakan salah satu genus *Actinomycetes* yang paling potensial memproduksi berbagai antibiotik yang ada di pasaran (Nakashima *et al*, 2005). Baltz menganalisis bahwa terdapat 10.000 strain *Actinomycetes* yang dapat menghasilkan 2.500 antibiotik. *Actinomycetes* telah terbukti memiliki kemampuan untuk melawan bakteri yang telah resisten (Nedialkova, 2006).

Perairan laut mengandung mikroba yang sangat berlimpah. Salah satu mikroba yang berasal dari laut yaitu *Actinomycetes*. Sepuluh isolat *Actinomycetes* yang diekstrak dari *sponge* mampu melawan pertumbuhan bakteri Gram positif

dan negatif, jamur, serta parasit yang menyerang manusia (Abdelmohsen *et al*, 2010).

Penemuan antibiotik baru menjadi kebutuhan untuk menangani resistansi terutama MDR TB. Isolasi *Actinomycetes* yang menghasilkan metabolik sekunder sebagai antimikroba dapat dilakukan dengan mengeksplorasi kekayaan laut Perairan Kepulauan Seribu, Provinsi DKI Jakarta.

*Actinomycetes* yang diisolasi dari air laut menunjukkan aktivitas antimikroba, Namun aktivitas antimikroba ekstrak *Actinomycetes* yang diisolasi perairan laut Kepulauan Seribu, Provinsi DKI Jakarta terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*) belum diketahui. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut.

## **TUJUAN**

Untuk mengetahui aktivitas antibiotik dari ekstrak mikroba *Actinomycetes* yang diisolasi dari perairan laut Kepulauan Seribu, Provinsi DKI Jakarta terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*).

## **METODE PENELITIAN**

### **Rancangan Penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Rancangan penelitian adalah *post test only control group design*.

### **Sampel Penelitian**

Bahan penelitian yang digunakan adalah mikroba *Actinomycetes* yang diisolasi dari perairan laut Kepulauan Seribu, Provinsi DKI Jakarta. Biakan mikroba yang digunakan adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*) yang diperoleh dari Lembaga Penyakit Tropik (LPT) Universitas Airlangga, Surabaya.

### **Alat dan Bahan Penelitian**

Alat-alat yang digunakan adalah *autoclave* (Hiclave TM HVE-50), *beaker glass* (*pyrex*®), *Erlenmeyer* (*pyrex*®), *ependorf*, *hot plate* (*Torrey Pines Scientific*), inkubator (*Binder*), kaca objek dan *cover glass*, *laminar air flow* (*Airtech*), lemari es, mikropipet (*Ranin*®), mikrotip, mikroskop (*Zeiss*), neraca analitik (*Ohaus*), pH meter (*Hanna*), petridish (*Normax*), pinset (*Renz*), tabung reaksi (*pyrex*®), sentrifugasi (*Hettich*), Evaporator (*Heidolph*), spektrofotometer (UV-2450 *SHIMADZU*) dan seperangkat alat gelas yang umum digunakan.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah akuades (H<sub>2</sub>O) (*Otsuka*), agar, gliserol, glukosa, ekstrak ragi (*Bacto* TM), ekstrak malt (*Bacto* TM), pelarut etil asetat teknis (EtOAc), kristal violet, larutan iodium, safranin dan etanol 95%. Antimikroba komersial yang digunakan yaitu sefiksim (*Helixim*).

## **Deskripsi Alur Penelitian**

### **Peremajaan Isolat *Actinomyces***

Sampel penelitian, mikroba *Actinomyces* yang telah diisolasi dilakukan peremajaan pada *yeast-malt extract agar* (ekstrak ragi 4g/L, ekstrak malt 10g/L, glukosa 4g/L dan agar 20g/L) (Hong *et al*, 2009).

### **Identifikasi *Actinomyces***

Isolat 16IM7 diidentifikasi morfologi koloni, slide culture, dan pewarnaan Gram berdasarkan Bergey *et al*. (Sharma *et al*, 2010).

### **Penentuan Kurva Pertumbuhan**

Waktu ekstraksi berdasarkan penentuan kurva pertumbuhan. Media cair *yeast-malt extract* yang telah ditanam bakteri diamati setiap 2-3 hari selama 22 hari pada OD600 dengan blanko media cair steril. Pengukuran ini untuk menentukan fase lag, log dan stasioner (Kanti, 2005).

### **Ekstraksi Metabolit Sekunder *Actinomyces***

Produksi metabolit sekunder *Actinomyces* dilakukan pada media cair *yeast-malt extract* sebanyak 10 Liter. Media cair yang telah ditanam bakteri diinkubasi pada suhu 25°C dengan kecepatan 160 rpm selama 7 hari dan dibiarkan hingga *Actinomyces* memasuki fase stasioner. Selanjutnya, supernatan dan residu dipisahkan dengan sentrifugasi kecepatan 4500 rpm selama 10 menit, masing-masing diekstraksi pelarut etil asetat. Kedua fraksi etil asetat yang diperoleh digabungkan dan diuapkan pada *rotary evaporator* serta ditimbang (Abdelmohsen *et al*, 2010).

### **Aktivitas Antibiotik Ekstrak Isolat 16IM7 Terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*)**

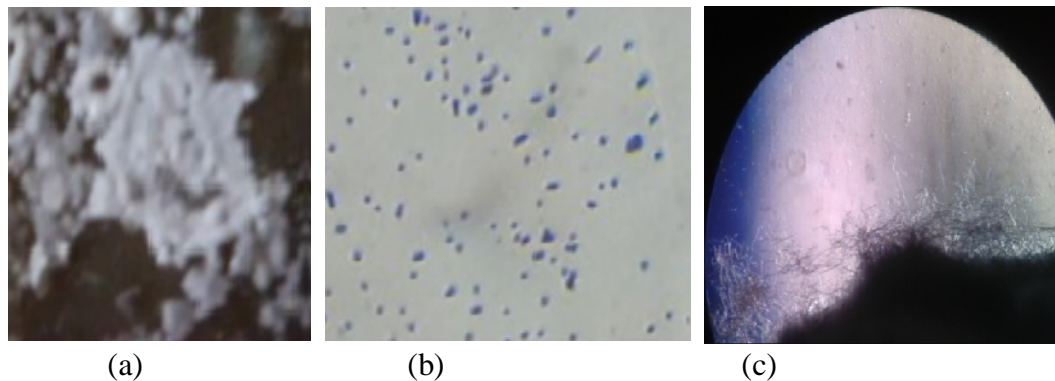
Uji aktivitas antibiotik dilakukan pada sampel yang memiliki aktivitas antibiotik terbaik terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026. Pengujian dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol positif (sefiksime 5µg), kontrol negatif (pelarut etil asetat), konsentrasi 5 µg, 10 µg, dan 15 µg. Zona bening yang terbentuk terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 diukur dengan jangka sorong.

### **Analisis Data**

Analisis data menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 21.0.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi isolat 16IM7 bertujuan untuk mengetahui genus mikroba. Identifikasi mikroba *Actinomycetes* dilakukan dengan dua cara yaitu identifikasi secara makroskopik dan mikroskopik. Identifikasi makroskopik dengan cara mengamati karakteristik morfologi isolat seperti pada Gambar 1. Identifikasi mikroskopik dilakukan dengan metode pewarnaan Gram dan *slide culture*.



Gambar 1. Identifikasi isolat 16IM7; a) Morfologi Isolat, b) pewarnaan Gram dan c) *slide culture*

Karakter morfologi isolat berupa putih keabu-abuan, bulat dan tepi tidak rata, sedangkan pewarnaan Gram, isolat merupakan basil Gram berbentuk kokobasilus. Bakteri Gram positif memiliki lapisan peptidoglikan yang tebal. Kristal violet terperangkap dalam lapisan peptidoglikan setelah penambahan alcohol (Brooks *et al*, 2007). Pemeriksaan *slide culture* menunjukkan isolat membentuk filamen bercabang.

### Penentuan Kurva Pertumbuhan

Pengukuran OD (*optical density*) bertujuan untuk mengetahui pola pertumbuhan dari isolat *Actinomycetes* yang diperoleh. Banyaknya jumlah sel *Actinomycetes* di dalam media cair berbanding lurus dengan besarnya absorbansi (Nurkanto *et al*, 2010).

Isolat 16IM7 berada dalam fase log mulai hari ke-2 waktu inkubasi hingga hari ke-11 dan fase stasioner dimulai hari ke 14. Waktu ekstraksi metabolit sekunder dilakukan pada fase stasioner. Hal yang sama dilakukan oleh Cheng *et al* (2009) bahwa ekstraksi metabolit sekunder dilakukan pada hari ke-14. Isolat 16IM7 memiliki perbedaan waktu fase pertumbuhan dengan *Streptomyces coelicolor*. Fase log *S. coelicolor* berada pada jam ke-2 hingga ke-10, dan fase stasioner pada jam ke-18 (Hosaka *et al*, 2006). Perbedaan waktu fase pertumbuhan karena *Actinomycetes* mempunyai waktu pertumbuhan yang sangat variatif.

Sebagian besar *Actinomycetes* tidak membentuk spora pada media cair, sedangkan pada media padat umumnya membentuk spora. Metabolit sekunder



diproduksi oleh miselium pada fase stasioner. Perkembangan hifa *Streptomyces* terdiri atas *compartmentalized mycelium* (MI), *multinucleated mycelium* (MII), dan *program cell death* (PCD). Fase MI dan MII tanpa lapisan hidrofobik hanya pada kultur cair. MII adalah miselium yang memproduksi antibiotik dan keberadaannya lebih lama pada media cair (Yagie *et al*, 2013).

Empat morfologi penting produksi metabolit sekunder dari *Streptomyces* yang dibiakkan dalam media cair yaitu: pelet (massa padat berdiameter 950 $\mu$ m), *clump* (massa berdiameter 600  $\mu$ m), hifa bercabang dan hifa tidak bercabang. Pelet *Streptomyces* merupakan polimer ekstraseluler yang lengket. Ilmuwan telah menerima bahwa morfologi miselium berkorelasi dengan produksi metabolit sekunder. Agregasi seluler, formasi pelet dan *clumps* sebagai dasar untuk produksi metabolit sekunder yang baik, misalnya 3,91,608 *gretamycin* diekstraksi dari *Streptomyces olindensis* dan *nikkomycin* dari *Streptomyces tendae* (Manteca dan Sanchez, 2010).

#### **Aktivitas Antibiotik Ekstrak Mikroba *Actinomycetes* 16IM7 terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes 026**

Uji aktivitas antibiotik ekstrak mikroba *Actinomycetes* 16IM7 telah dilakukan, hasil disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Aktivitas Antibiotik Ekstrak Mikroba *Actinomycetes* 16IM7 terhadap *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes 026

| Aktivitas Antibiotik   |                                | Diameter Zona Bening (mm) |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Konsentrasi ( $\mu$ g) | 5                              | 9,66 $\pm$ 2,00           |
|                        | 10                             | 14,76 $\pm$ 2,11          |
|                        | 15                             | 16,89 $\pm$ 3,98          |
| Kontrol (-)            | Pelarut etil asetat 20 $\mu$ L | 0                         |
| Kontrol (+)            | Sefiksim 10 $\mu$ g            | 19,93 $\pm$ 1,60          |

Keterangan : Nilai diameter zona bening rata-rata  $\pm$  standar deviasi

Variasi konsentrasi ekstrak Isolat 16IM7 menunjukkan kemampuan sebagai antimikroba. Uji aktivitas antibiotik ekstrak mikroba *Actinomycetes* juga telah dilakukan sebelumnya. Ekstrak mikroba *Actinomycetes* yang diisolasi dari Punjab dan Himachal Pradesh, India oleh Sharma *et al*. mengungkapkan aktivitas antimikroba terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan rata-rata zona bening sebesar 24,6 mm (Sharma *et al*, 2011). Aktivitas antibiotik ekstrak *Streptomyces* yang diisolasi dari muara Manakkudi, India terhadap *Mycobacterium sp* sebesar 37 mm.

Penentuan kadar hambat minimal (KHM) dilakukan menggunakan metode difusi sumur agar. KHM ekstrak *Actinomycetes* Isolat 16IM7 adalah 0,25  $\mu$ g/sumur dengan diameter zona hambat 3,73 mm. Ekstrak *Gordonia tearrae*, salah satu spesies *Actinomycetes* yang berhasil diisolasi dari *sponge* Perairan Pulau Tinggi, Malaysia memiliki KHM 12,5  $\mu$ g/mL terhadap *Mycobacterium*

*tuberculosis* (Nithya *et al*, 2012). Produksi metabolit sekunder *Streptomyces flavopersicus* menghasilkan antibiotik baru yaitu, *pulvomycin*. *Pulvomycin* merupakan antibiotik spektrum luas mampu melawan pertumbuhan bakteri uji. KHM *Pulvomycin* terhadap *Mycobacterium tuberculosis* sebesar 64 µg/mL (McKenzie *et al*, 2010).

*Streptomyces luridus* memproduksi antibiotik *dehydrophos*. Senyawa ini memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap *Mycobacterium*. *Dehydrophos* diserap *Mycobacterium tuberculosis* melalui *peptide uptake system*, selanjutnya dikonversikan menjadi asam amino bebas. Peptidase A, D, B dan D berperan dalam pemecahan ikatan peptida *dehydrophos* menjadi *methyl acetylphosphonate* (MAP). MAP dikenal sebagai inhibitor piruvat dehidrogenase. Penyerapan *dehydrophos* oleh *Mycobacterium tuberculosis* mengganggu metabolisme (Circello *et al*, 2011).

## **KESIMPULAN**

Ekstrak mikroba *Actinomycetes* isolat 16IM7 yang diisolasi dari perairan laut Kepulauan Seribu, Provinsi DKI Jakarta memiliki aktivitas antibiotik terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* Galur Labkes-026 (*Multi Drug Resistant*) dengan nilai MIC sebesar 0,25 µg/sumur dan mikroba *Actinomycetes* ini berpotensi digunakan sebagai sumber penghasil antibiotik untuk penyakit Tuberkulosis Multi Drug Resistant (TB MDR).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmohsen, U.S. *et al.*, 2010, Isolation, Phylogenetic Analysis and Anti-infective Activity Screening of Marine Sponge-Associated *Actinomycetes*. *Mar. Drugs* 8, 399-412.
- Bergey, N.R. Kreig, J.G. Holt, P.H.A. Sneath. *Bergeys Manual of Determinative Bacteriology*. Ninth Edition. Baltimore: William & Wilkuns Company;1994.
- Brooks, G.F., Butel, J.S., Morse, S.A. *Mikrobiologi Kedokteran*, Ed ke-23. Jakarta: EGC; 2007.
- Chan, E.D., Iseman, M.D., 2002, *Current medical treatment for tuberculosis*, *British Medical Journal*, 325, 1282–1286.
- Circello, B.T. *et al.* The Antibiotic Dehydrophos Is Converted to a Toxic Pyruvate Analog by Peptide Bond Cleavage in *Salmonella enterica*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p. 3357–3362 Vol. 55, No. 7; 2011.
- Clardy *et al.*, 2006, *New Antibiotics from Bacterial Natural Products*; Nature Publishing Group.
- Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman, 1998, Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Hal. 1-58.
- Hong, K. *et al.*, 2009, *Actinomycetes* for Marine Drug Discovery Isolated from Mangrove Soils and Plants in China, *Mar. Drugs* 7, 24-44.
- Hosaka, T., Xu., J. and Ochi. K. Increased Expression of Ribosome Recycling Factor is Responsible for the Enhanced Protein Synthesis during the Late Growth Phase in an Antibiotic-Overproducing *Streptomyces Coelicolor* Ribosomal *rpsL* Mutant, *Molecular Microbiology* 61(4), 883–897). 2006
- Kanti, A., 2005, *Actinomycetes* Selulolitik dari Tanah Hutan Taman Nasional Bukit Duabelas, Jambi. *Biodiversitas* Volume 6, Nomor 2 ; 85-89.
- Katzung, B.G., 2001, *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th Edition, San Fransisco: Mc Graw Hill Co., Inc. p. 803-813.
- Kementerian Kesehatan R.I, 2011, Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia: 2011- 2014, Kementerian Kesehatan : Jakarta, Indonesia.
- Li, L.W. and Vederas, J.C., 2009, Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier.
- Manteca and Sanchez. *Streptomyces* Developmental Cycle and Secondary Metabolite Production. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, Formatex; 2010
- McKenzie, N.L., Thaker, M., Koteva, K., Hughes, D.W., Wright, G.D. and Nodwell, J.R. Induction of Antimicrobial Activities in Heterologous *Streptomyces* Using Alleles of The *Streptomyces Coelicolor* Gene AbsA1. *The Journal of Antibiotics* 1–6; 2010.

- Morris, S., H. Bal, G. Suffys, P. Portillo-Gamez, L. Fairchok, M. and D. Rouse, 2012, *Molecular Mechanisms of Multiple Drug Resistance in Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis*. *J. Infect. Dis.* 177: 954-960.
- Nakashima, N. *et al.*, 2005, *Actinomycetes* as Host Cells for Production of Recombinant Proteins, *Microbial Cell Factories*.
- Nedialkova, D. and Naidenova, M., 2005, Screening the Antimicrobial activity of *Actinomycetes* strains isolated from Antarctica. *Journal of Culture Collections, Volume 4, No. 1, pp. 29-35*.
- Nithya, B., Ponmurugan, P. and Fredimoses, M. 16S rRNA Phylogenetic Analysis of *Actinomycetes* Isolated from Eastern Ghats and Marine Mangrove Associated with Antibacterial and Anticancerous Activities. *African Journal of Biotechnology* Vol. 11(60), pp. 12379-12388; 2012.
- Nurkanto, A. *et al.* Eksplorasi Keanekaragaman Aktinomisetes Tanah Ternate Sebagai Sumber Antibiotik. *Jurnal Biologi Indonesia* 6 (3): 325-339, 2010.
- Sharma, D. *et al.*, 2011, Antimicrobial Activity of *Actinomycetes* Against Multidrug Resistant *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* and Various Other Pathogens. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 10 (6): 801-808.
- Sharma, H. and Parihar L., 2010, Antifungal Activity of Extracts Obtained from *Actinomycetes*. *Journal of Yeast and Fungal Research* Vol. 1(10), 197–200.
- Tripathi, R.P., Tewari, N., Dwivedi, N., Tiwari, V.K., 2005, *Fighting Tuberculosis : An Old Disease with New Challenges*, *Medicinal Research Reviews*, 25, 93–131.