

Efektivitas Isolat *Actinomyces* dari Tanah Kebun Raya Bogor sebagai Antifungi terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* secara *In Vitro*

Effectiveness of Actinomyces Isolates from Bogor Botanical Gardens Land as Antifungal against Candida albicans Growth in Vitro

Rizqi Aminnullah^{1*}, Meiskha Bahar¹, Hikmah Muktamiroh¹, Oktania Sandra¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia 12450

*Email Koresponden: aminnullahrizqi@gmail.com

doi: <http://dx.doi.org/10.29405/j.bes/4190-964362>

Received: 3 Februari 2020 | Accepted: 16 Mei 2020 | Published: 30 Juni 2020



Abstrak

Background: *Actinomyces* adalah bakteri anaerob, berbentuk batang atau filamen, Gram positif, dan memiliki senyawa sebagai antibiotik serta antifungi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas isolat *Actinomyces* dari tanah Kebun Raya Bogor sebagai antifungi terhadap pertumbuhan *Candida albicans* secara *in vitro*. **Metode:** Penelitian ini menggunakan metode difusi sumuran (*well diffusion method*) untuk melihat zona hambat yang terbentuk pada cawan petri yang berisi SDA dan *C.albicans*. **Hasil:** Ditemukan 15 isolat *Actinomyces* yang berasal dari sampel tanah Kebun Raya Bogor. Pada penelitian ini dari 15 isolat diambil 5 isolat yang diujikan ke *C. albicans*. Dari tiga seri pengenceran terakhir diperoleh ukuran rata-rata zona bening 3,78 mm, 4,03 mm dan 3,52 mm. Pada hasil uji *One Way Anova* (α 0,05) menunjukkan terdapat perbedaan zona hambat pada masing masing konsentrasi terhadap *C. albicans*. **Kesimpulan:** Berdasarkan uji *One Way Anova* Senyawa yang berasal dari *Actinomyces* dapat berpotensi sebagai antifungi dengan potensi daya hambat yang lemah.

Kata kunci: *Actinomyces*, Antifungi, *Candida albicans*, Tanah

Abstract

Background: *Actinomyces* are Gram-positive and anaerobic bacteria noted for its rod-shaped forms. *Actinomyces* also has an antibiotic and antifungal activity. This study aims to identify the effectiveness of *Actinomyces* isolate as the antifungal toward *C. albicans* growth by *in vitro*. **Methods:** The media used to see the obstacles zone of *C. albicans* was Sabouraud Dextrose Agar (SDA) with well method diffusion. **Results:** *Actinomyces* isolates found in the samples were 15 isolates. In this study, from 15 isolates, 5 isolates were taken and tested to *C. albicans*. From the three-dilution series, the study gets the size average of clear zone 3,78 mm, 4,03 mm and 3,52 mm. One way Anova (α 0,05) result also confirmed the difference of obstacles zone levels between *C. albicans* concentration. **Conclusions:** Based on the One Way Anova test Compounds derived from *Actinomyces* can potentially be antifungal with a potential for weak inhibition.

Keywords: *Actinomyces*, Antifungi, *Candida albicans*, Soil

Cara citasi: Aminnullah, R., Bahar, M., Muktamiroh, H., & Sandra, O. 2020. Efektivitas Isolat *Actinomyces* dari Tanah Kebun Raya Bogor sebagai Antifungi terhadap Pertumbuhan *Candida albicans* secara *In Vitro*. *BIOEDUSCIENCE: Jurnal Pendidikan Biologi dan Sains*, 04(01): 90-96. Doi: <http://dx.doi.org/10.29405/j.bes/4190-964362>



© 2020 oleh Bioeduscience: Jurnal Pendidikan Biologi dan Sains, Uhamka, Jakarta. Artikel ini bersifat open access yang didistribusikan di bawah syarat dan ketentuan Creative Commons Attribution (CC-BY) license. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PENDAHULUAN

Penyakit menular akibat infeksi jamur seperti *Candida albicans* terus mengalami peningkatan yang sangat signifikan dan menurut *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), infeksi jamur tersebut saat ini masih menjadi masalah utama di seluruh negara. Jamur ini menyebabkan penyakit kandidiasis dan menyerang mulut, tenggorokan serta vagina. Sebagian besar infeksi *C. albicans* mengenai orang yang menderita penyakit penyerta HIV/AIDS. Menurut CDC, tatalaksana akibat infeksi *C. albicans* adalah pemberian antijamur (Pfaller & Diekema, 2004), namun saat ini banyak ditemukan antijamur yang resistan terhadap *C. albicans* dan jenis *Candida* lainnya. Resistensi ini paling banyak dijumpai pada pasien yang menggunakan obat flukonazole yang termasuk golongan azole karena sebagian besar obat dari golongan ini tidak mahal, toksisitas yang sedikit dan terdapat sediaan untuk oral (Whaley et al., 2017).

Produksi obat pada saat ini terus dikembangkan untuk mengatasi masalah resistensi obat yang terus meluas. Salah satu sumber obat adalah *Actinomycetes*. Hal ini dikarenakan mikroorganisme tersebut menghasilkan senyawa metabolit baru yang mampu menghasilkan antibiotik dan antijamur (Ganesan et al., 2017 & Benhadj et al., 2018).

Actinomycetes dapat ditemukan pada lingkungan yang ekstrim seperti gurun pasir, dasar lautan dan daerah es (Nurkanto et al., 2010). Selain itu *Actinomycetes* juga dapat ditemukan di alam bebas seperti di tanah, air dan tanaman (Singh et al., 2006).

Salah satu contoh *Actinomycetes* yang dapat menghasilkan senyawa antimikroba adalah *Streptomyces* (Benhadj et al., 2018). Senyawa yang dihasilkan ini seperti Amfoterisin B, nistatin, dan natamisin dapat digunakan sebagai antijamur untuk mengobati kandidiasis (Oskay, 2009).

(Akbar, Ryandini, & Kusharyati, 2017) menemukan 24 isolat *Actinomycetes* dari

perakaran Mangrove Segara Anakan Cilacap dan 15 diantaranya berpotensi menghasilkan senyawa antifungi untuk menghambat pertumbuhan *C. albicans*. (Khoirina & Rahayu, 2014) menemukan 10 isolat *Actinomycetes* dari sampel pasir Gunung Merapi dan *Actinomycetes* tersebut dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*. (Ambarwati, Azizah, T., Sembiring & Wahyuono, 2012) menemukan 3 isolat *Actinomycetes* yang berasal dari rizosfer padi dan rizosfer non padi dengan potensi menghambat pertumbuhan *C. albicans*. (Nurjanah, Rahmawati, & Nurhidayat, 2019) menemukan 2 isolat *Actinomycetes* yang berasal dari sumber air panas Ai' Sipant Lotup dan isolat ini dapat menghambat *Malassezia* sp (M1).

Kebun Raya Bogor memiliki variasi tanah yang mengandung berbagai macam mineral, sehingga berpotensi mengandung mikroorganisme, salah satunya *Actinomycetes*. Penelitian mengenai *Actinomycetes* dari sampel tanah di Kebun Raya Bogor terhadap pertumbuhan *C. albicans* belum pernah dilakukan, maka berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

MATERI DAN METODE

Desain penelitian

Jenis penelitian ini merupakan eksperimental murni (*True Experimental*) dengan desain *posttest only control group*, untuk mengetahui efektifitas *Actinomycetes* sebagai antijamur *Candida albicans*. Penelitian ini menggunakan metode sumuran (*well diffusion agar*) untuk melihat terbentuknya zona bening (*clear zone*) yang terdapat disekitar sumuran.

Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah isolat bakteri *Actinomycetes* yang diambil dari tanah di Kebun Raya Bogor. Pengambilan sampel tanah dilakukan secara acak di beberapa titik pada kedalaman 10-15 cm untuk memaksimalkan potensi tanah yang terdapat bakteri *Actinomycetes*. Isolasi *Actinomycetes*

dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta.

Alat dan Bahan

Pembakar Bunsen, Ose steril, Etil alkohol 95%, Gelas beker 500 ml, Pensil penanda alat gelas, Tabung biakan yang berisi 1 ml air steril, Rak tabung uji, Tabung uji (*pyrex*), Spuit 5 ml (*onemed*), Spuit 1 ml (*onemed*), Bak pewarnaan, Kertas pembersih lensa (*lens paper*), Mikroskop (*Olympus*), Inkubator (*Memmert*), Cawan petri (*Pyrex*), Jangka sorong digital (*Vernier*), Mikropipet, *Cold box*, Sekop, Pipet, Botol, Vortex, Ring atau Plat ukuran 6 mm.

Media *Starch Casein Agar* (SCA), Media *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), Antijamur ketokonazole untuk kontrol positif, Nystatin digunakan untuk dicampurkan dengan SCA, Kloramfenikol untuk dicampurkan dengan SDA dan *aquades* untuk kontrol negatif. Bahan untuk pewarnaan yang digunakan pada penelitian ini adalah Ungu Kristal Karbol, Cairan Lugol, NaCl 0,9%, Air fuksin/ Safranin, Alkohol 96%.

Isolasi *Actinomyces*

Tanah yang diambil dari Kebun Raya Bogor selanjutnya ditimbang 1 gram dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi 10mL *aquades* steril. Sampel selanjutnya divortex hingga homogen (10^{-1}). Kemudian diambil 1 mL dari tabung yang sudah divortex menggunakan spuit dan dipindahkan ke tabung yang berisi 10 mL *aquades* steril, hingga pengenceran 10^{-6} . Media *Starch Casein Agar* (SCA) ditambahkan dengan nystatin dan dituang ke dalam cawan petri steril. Menginokulasikan sampel pengenceran 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} sebanyak 0,1 mL ke dalam cawan petri secara spread plate dan diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37 °C selama 2 minggu. Setelah itu diujikan ke jamur *Candida albicans* (Saraswati, Husen, & Simanungkalit, 2007).

Identifikasi Makroskopik dan Mikroskopik

Identifikasi makroskopik dilakukan untuk melihat pertumbuhan *Actinomyces* pada media SCA kemudian dilakukan pewarnaan Gram untuk

identifikasi mikroskopik. Hasil positif untuk *Actinomyces* ini akan menghasilkan koloni berwarna putih kekuningan, terlihat koloni yang kasar dan berbentuk bubuk (Mohseni *et al.*, 2013).

Pembuatan Media 0,5 Mc Farland dan Media Sabouraud Dextrose Agar

Sebanyak 0,5 mL $BaCl_2$ dicampur dengan 99,5 ml H_2SO_4 di dalam tabung reaksi kemudian dihomogenkan. Suspensi 0,5 Mc. Farland merupakan suspensi standar yang menunjukkan kekeruhan bakteri (konsentrasi 10^8 CFU/mL). Pada pembuatan *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA) media dibuat dengan di campurkan kloramfenikol untuk mencegah pertumbuhan bakteri. Pada proses ini dipanaskan lalu di sterilisasi dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit kemudian dimasukkan kedalam cawan petri (Pratiwi, 2017).

Pengukuran Efektivitas Hambatan Antijamur Peneliitan

Metode yang digunakan adalah metode sumuran. Pada metode ini media SDA dibagi menjadi 3 kuadran. Media *Sabouraud Dextrose Agar* yang telah di tumbuhkan *C. albicans* dilubangi dengan diameter 6 mm lalu diberikan isolat *Actinomyces* sesuai konsentrasinya. Semua dilakukan pada 3 kuadran yang telah dilubangi dan di beri isolat *Actinomyces* lalu diinkubasi dengan suhu ruangan. Setelah diinkubasi diamati zona bening dari koloni di cawan petri.

Pada pengujian ini zona hambat dapat diketahui klasifikasinya menurut (Davis & Stout, 1971) yaitu kuat (zona bening 10-20 mm), sedang (zona bening 5-10 mm) dan lemah (zona bening <5 mm).

Analisis Data

Zona hambat pertumbuhan *C. albicans* di analisis dengan uji statistik SPSS versi 22 menggunakan analisa varians satu arah (*one way ANOVA*). Jika syarat dipenuhi dengan uji normalitas berdistribusi normal dan jika data tidak memenuhi syarat maka akan dilakukan uji analisa

varians satu arah lainnya pada olah data ini (Dahlan, 2014).

HASIL

Penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas isolat *Actinomycetes* yang diambil dari tanah di Kebun Raya Bogor di bagian Barat sebagai antijamur *Candida albicans*. Tanah diambil pada bagian barat Kebun Raya Bogor dengan mengambil dari beberapa titik yang berjarak 200 meter. Hasil pengujian efektivitas isolat *Actinomycetes* dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pengukuran diameter zona hambat yang dihasilkan oleh 5 isolat *Actinomycetes* terhadap pertumbuhan *C. albicans*

Percobaan	Zona Hambat Isolat <i>Actinomycetes</i> (mm)				
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	K+	K-
1	3,9	4,3	3,68	30,26	0
2	3,96	4,14	3,86	29,38	0
3	3,72	4,36	3,7	30,58	0
4	3,7	3,76	3,08	31,02	0
5	3,62	3,6	3,28	32,68	0
Mean	3,78	4,03	3,52	30,78	0

K+ = Kontrol Positif, K- = Kontrol Negatif

Berdasarkan tabel 1 diatas terlihat bahwa isolat *Actinomycetes* dapat menghambat jamur *C. albicans*. Tabel 1 menunjukkan kontrol positif yang menggunakan ketokonazole memiliki daya hambat tinggi (30,78 mm) dan kontrol negatif dengan menggunakan aquades tidak menunjukkan adanya zona hambat (0 mm). Kelompok isolat *Actinomycetes* pada konsentrasi 10⁻⁴, 10⁻⁵, dan 10⁻⁶ yang diperoleh dari rata rata keseluruhan ke-5 isolat dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans* sebesar 3, 78; 4,03 dan 3,52 mm

Isolat dari Sampel Tanah dan Identifikasi

Sampel tanah yang diambil pada penelitian ini yaitu di bagian barat Kebun Raya Bogor, karena pada bagian barat ini terdapat banyak pohon dan hutan kecil yang memungkinkan tanah dibagian ini subur. Selain itu Kebun Raya Bogor

bagian barat ini juga terbebas dari bangunan dan danau yang berada disana.

Tanah ini diambil dengan memperhatikan suhu, kelembapan, dan pH pada tiga hari sebelum diambil sampel tanah dapat dilihat ditabel 2. Sampel tanah yang diambil didapatkan dengan berwarna coklat dan tanah sedikit basah. Pengambilan tanah di setiap titik dilakukan pada kedalaman 10-15 cm. Jarak masing-masing pengambilan sampel kurang lebih 200 m. Pengambilan sampel tanah ini menggunakan cara acak atau random tetapi dengan mengambil sampel tanah di dekat perakaran pohon.

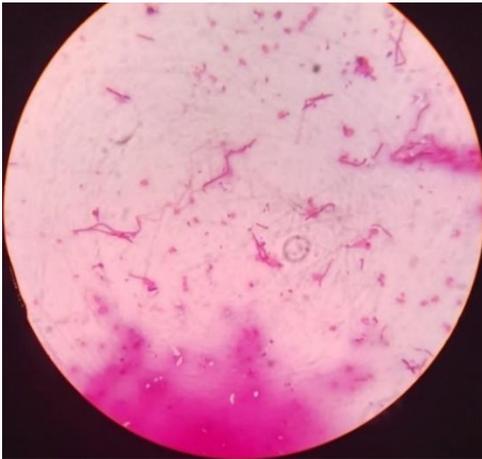
Tabel 2. Hasil Pengukuran Suhu, Kelembapan dan pH pada tiga hari sebelum pengambilan dan hari pengambilan.

Hari	Suhu	Kelembapan	pH
1	23	Normal	6
2	23	Normal	6
3	28	Kering	7
Hari Pengambilan	25	Normal	6

Pada penelitian ini ditemukan setidaknya terdapat 15 isolat yang telah diidentifikasi secara makroskopik maupun mikroskopi dengan pewarnaan Gram. Pada identifikasi makroskopik didapatkan ciri-ciri yang mengarah *Actinomycetes* yaitu koloni yang berbentuk bubuk bulat, koloni yang kasar, warna putih dan bau yang khas ragi (Gambar 1). Pada identifikasi mikroskopik dengan pewarnaan Gram didapatkan bakteri yang berbentuk batang panjang yang susunan tunggal, berwarna ungu atau Gram positif (Gambar 2).



Gambar 1. *Actinomycetes* Pada Media SCA (Sumber : Dokumentasi pribadi)



Isolat *Actinomycetes* (pewarnaan Gram) dengan ditandai anak panah (Sumber : Dokumentasi pribadi)

PEMBAHASAN

Hasil uji efektivitas *Actinomycetes* terhadap jamur *C. albicans* pada percobaan yang dilakukan sebanyak 5 kali pengulangan dengan konsentrasi 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} menunjukkan adanya perbedaan zona hambat dari perbedaan konsentrasi. Konsentrasi 10^{-4} didapatkan rata-rata 3,78 mm, dengan nilai zona hambat minimum 3,62 mm dan nilai maksimal didapatkan 3,96 mm. Pada konsentrasi 10^{-5} didapatkan rata-rata zona hambatnya 4,03 mm, dengan nilai minimumnya 3,6 mm dan nilai maksimal yang dapat dihambat 4,36 mm. Pada konsentrasi 10^{-6} didapatkan nilai rata-rata 3,52 mm yang lebih kecil dari konsentrasi sebelumnya serta didapatkan nilai minimum 3,08 mm dan nilai maksimal zona hambatnya sebesar 3,86 mm.

Penelitian ini dilakukan pengulangan sebanyak 5 kali pada konsentrasi 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} dengan 5 isolat yang diujikan. Isolat yang ditemukan dari tanah Kebun Raya Bogor juga memperhatikan dalam pengambilan tanah, yaitu 10-15 cm untuk memaksimalkan potensi tanah yang mengandung *Actinomycetes*. (Davis & Stout, 1971) mengklasifikasi kekuatan zona hambat berdasarkan diameter zona bening yang terdapat disekeliling sumuran (*well*), yaitu zona hambat lemah jika <5 mm, sedang 5-10 mm dan dikatakan kuat jika zona hambat 10-20 mm. Pada penelitian ini didapatkan bahwa dari konsentrasi 10^{-4} , 10^{-5} ,

10^{-6} dikategorikan sebagai antifungi yang lemah dikarenakan kurang dari 5 mm tetapi konsentrasi pada 10^{-5} memiliki zona hambat dengan rata-rata yang tertinggi dari konsentrasi lainnya.

Diameter zona hambat dapat dibentuk oleh aktivitas dari antifungi yang memiliki senyawa tertentu dan disebabkan oleh perbedaan periode waktu inkubasi. Besar kecilnya dari diameter zona hambat dapat dipengaruhi oleh berbagai hal antara lain jenis medium, jenis isolat, ketersediaan sumber karbon, pH medium, suhu inkubasi. (Akbar et al., 2017). Penelitian ini juga menggunakan media SDA untuk pertumbuhan jamur *C. albicans*, media ini digunakan karena dapat menumbuhkan *C. albicans*. Media SDA juga ditambahkan dengan kloramfenikol untuk mencegah adanya pertumbuhan bakteri lainnya pada media SDA. Jamur *C. albicans* ini juga diinkubasi dengan suhu ruangan sekitar 25°C dengan lama inkubasi selama 2 hari.

Metabolit sekunder *Actinomycetes* dapat menghambat pertumbuhan dari *C. albicans* (Gambar 3). Secara umum, mekanisme antifungi yang dihasilkan oleh *Actinomycetes* genus *Streptomyces* ada 3, yaitu menghambat sintesis kitin, menghambat sintesis protein dengan merusak membran sel dan berikatan dengan ergosterol. Golongan ini juga masih digunakan secara luas untuk anti jamur dan bersifat fungisid (Katzung, 2018).

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan (Akbar et al., 2017) didapatkan 15 isolat yang ditemukan dari Segara Anakan Cilacap dapat berpotensi sebagai antifungi. Hasil yang diperoleh yaitu fermentasi isolat *Actinomycetes* berpotensi sebagai antifungi tertinggi pada hari ke-14 dengan menggunakan pelarut asetil asetat. Penelitian (Hamidah & Peni, 2013) ditemukan 39 isolat *Actinomycetes* yang berasal dari rizosfer padi, tetapi hanya terdapat 2 isolat yang dapat menghambat jamur *C. albicans* dan tidak ada isolat *Actinomycetes* yang dapat menghambat *Aspergillus fumigatus*. Metode yang digunakan pada aktivitas antifungi ini menggunakan agar blok. Penelitian yang dilakukan (Ambarwati, Azizah, T., Sembiring & Wahyuono, 2012)

ditemukan 14 isolat *Actinomycetes* yang didapatkan dari rizosfer dan non rizosfer padi, dari isolat tersebut hanya 3 isolat yang menunjukkan aktivitas antifungi terhadap *C. albicans* dengan kategori sedang. Namun pada isolat yang telah ditemukan ini tidak ada satupun yang dapat menghambat *A. fumigatus*. (Khoirina & Rahayu, 2014) telah menemukan 10 isolat *Actinomycetes* dari sampel pasir Gunung Merapi. Pada penelitian ini dilakukan fermentasi dalam media cair selama 6 dan 7 hari. Setelah dilakukan penelitian terdapat hasil pada fermentasi hari ke 6 isolat S₆ memiliki potensi paling kuat dan fermentasi hari ke 7 isolat S₁₀ memiliki potensi yang sama kuatnya dalam menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Hasil metabolit yang dikeluarkan isolat *Actinomycetes* sangat bervariasi sehingga gambaran zona hambat juga tergantung dari jenis *Actinomycetes* tersebut. (Mohseni et al., 2013) telah menemukan 44 isolat *Actinomycetes* dengan koloni berwarna putih kekuningan, terlihat koloni yang kasar dan berbentuk bubuk. Setelah dilakukan penelitian gambaran tersebut mirip dengan gambaran *Actinomycetes* yang telah ditemukan dari tanah Kebun Raya Bogor.

Berdasarkan penelitian ini dapat disarankan bahwa dapat dilakukan identifikasi jenis *Actinomycetes* lainnya dari Kebun Raya Bogor menggunakan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) untuk mengetahui spesies isolat yang ditemukan dari sampel tanah Kebun Raya Bogor. Dengan menggunakan PCR dapat menemukan spesies dari *Actinomycetes* yang berpotensi sebagai antijamur dan antimikroba.



Gambar 2. Zona hambat yang dihasilkan *Actinomycetes*
(Sumber : Dokumentasi pribadi)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis penelitian, maka dapat disimpulkan ditemukan 15 isolat *Actinomycetes* berasal dari tanah Kebun Raya Bogor dengan 5 isolat diuji efektivitasnya terhadap pertumbuhan *C. albicans*. *Actinomycetes* yang telah diambil dari Kebun Raya Bogor memiliki potensi daya hambat yang lemah terhadap jamur *C. albicans* pada konsentrasi 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} dengan metode sumuran (*well*).

REFERENSI

- Akbar, R. A., Ryandini, D., & 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(2), 39. <https://doi.org/10.22146/jtbb.26554>
- Ambarwati, Azizah, T., Sembiring, L., & Wahyuono, S. (2012). Uji Aktivitas Antifungi *Actinomycetes* yang Berasosiasi dengan Rizosfer Padi (*Oriza sativa*), 139–148.
- Benhadj, M., Gacemi-Kirane, D., Menasria, T., Guebla, K., & Ahmane, Z. (2018). Screening of rare actinomycetes isolated from natural wetland ecosystem (Fetzara Lake, northeastern Algeria) for hydrolytic enzymes and antimicrobial activities. *Journal of King Saud University - Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2018.03.008>
- Dahlan, S. (2014). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba medika.
- Davis, W. W., & Stout, T. R. (1971). Disc Plate Method of Microbiological Antibiotic Assay. *J.~Chem.~Phys.*, 84(4), 5970.
- Hamidah, A., & Peni, I. (2013). Isolasi dan identifikasi isolat actinomycetes dari rizosfer padi (*Oryza sativa* L.) Sebagai Penghasil Antifungi. *Naskah Publikasi*, 1–15.
- Katzung, B. G. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology Fourteenth Edition* (14th ed.). United States of America: McGraw-Hill Education. <https://doi.org/0443069115>
- Khoirina, A., & Rahayu, T. (2014). Aktivitas Antifungi Isolat *Actinomycetes* Dari Sampel Gunung Merapi Dengan Lama Fermentasi yang Berbeda Terhadap *Candida Albicans*. *Publikasi Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Mohseni, M., Norouzi, H., Hamed, J., & Roohi, A. (2013). Screening of Antibacterial Producing *Actinomycetes* from Sediments of the Caspian Sea.

- Int J Mol Cell Med*, 2(2), 64–71.
<https://doi.org/10.1167/iivs.06-0759>
- Nurjanah, Rahmawati, & Nurhidayat, N. (2019). 'Skринing Isolat Bakteri Actinomycetes dari Sumber Air Panas Air Panas Sipant Lotup yang berpotensi sebagai Agen Antifungi terhadap Fungi Malassezia sp. (M1). *Protobiont*, 8(2), 104–109.
- Nurkanto, A., Listyaningsih, F., & Julistiono, H. (2010). Eksplorasi Keanekaragaman Aktinomisetes Tanah Ternate Sebagai Sumber Antibiotik, 6(3), 325–339.
- Oskay, M. (2009). Antifungal and antibacterial compounds from Streptomyces strains. *African Journal of Biotechnology*, 8(13), 3007–3017.
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.06.042>
- Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2004). Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond. *Society*, 42(10), 4419–4431.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4419>
- Pratiwi, A. (2017). Uji Efektivitas Antibakteri Isolat Actinomycetes Dari Sampel Tanah Kebun Raya Bogor Terhadap Bakteri Staphylococcus aureus ATCC 25923 Secara In Vitro. In *Skripsi Program Studi Kedokteran Umum, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran."* Jakarta.
- Saraswati, R., Husen, E., & Simanungkalit, R. D. M. (2007). Metode Analisis Biologi Tanah. In *Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Sumberdaya Lahan Pertanian*. Bogor.
- Singh, S., Baruah, I., & Bora, T. . (2006). Actinomycetes of Loktak Habitat: Isolation and Screening for Antimicrobial Activities.
- Whaley, S. G., Berkow, E. L., Rybak, J. M., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., & Rogers, P. D. (2017). Azole antifungal resistance in Candida albicans and emerging non-albicans Candida Species. *Frontiers in Microbiology*, 7(JAN), 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02173>