

SKRIPSI

**UJI POTENSI ISI KAPSUL KERANG DARAH *Anadara granosa* L.
DIFORTIFIKASI MIKROALGA *Spirulina platensis* DALAM
MENGHAMBAT PERTUMBUHAN BAKTERI *Staphylococcus aureus*
DAN *Pseudomonas aeruginosa* SECARA IN-VITRO**

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI AULIYA UTAMI

H041171017



**DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**UJI POTENSI ISI KAPSUL KERANG DARAH *Anadara granosa* L.
DIFORTIFIKASI MIKROALGA *Spirulina platensis* DALAM
MENGHAMBAT PERTUMBUHAN BAKTERI *Staphylococcus aureus*
DAN *Pseudomonas aeruginosa* SECARA IN-VITRO**

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI AULIYA UTAMI

H041 17 1017

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Sarjana Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 09 Agustus 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pertama



Prof. Dr. Diravah R. Husain, DEA.
NIP 196005251986012001



Dr. Eddyman W. Ferial, S.Si., M.Si.
NIP. 197001101997021001

Ketua Program Studi


Dr. Nur Haedar, M.Si.
NIP. 196801291997022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Andi Auliya Utami
NIM : H041 17 1017
Program Studi : Biologi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

Uji Potensi Isi Kapsul Kerang Darah *Anadara granosa* L. Difortifikasi Mikroalga *Spirulina platensis* dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* secara In-Vitro

adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,



Andi Auliya Utami
Andi Auliya Utami

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil 'aalamin. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *subhanahu wa ta'ala* yang tanpa kehendak-Nya tidaklah penulis mampu menyelesaikan skripsi ini. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurahkan kepada suri tauladan terbaik, Nabi Muhammad *shallallahu 'alaihi wa sallam*. Begitu pula semoga Allah senantiasa merahmati keluarga, sahabat, dan seluruh umat beliau.

Skripsi yang berjudul 'Uji Potensi Isi Kapsul Kerang Darah *Anadara granosa* L. Difortifikasi Mikroalga *Spirulina platensis* dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* secara In-Vitro' adalah salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana Sains di Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.

Terwujudnya skripsi ini tidaklah lepas dari peran kedua orangtua tercinta, Ayahanda A. Pajung, S.Pd., M.Pd. dan Ibunda Sarnawati, S.Ag. atas pengorbanan tiada tara, motivasi, dan doa demi kemudahan dan kelancaran penulis selama menuntut ilmu. Terima kasih yang sangat tulus penulis haturkan kepada keduanya, juga kepada saudara(i) penulis, terkhusus adikku A. Indah Khaerani yang menjadi tempat berbagi keluh kesah selama ini.

Tentunya ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada Prof. Dr. Dirayah R. Husain, DEA. selaku Pembimbing Utama beserta Dr. Eddyman W. Ferial, S.Si., M.Si, CPS®, CMC. selaku Pembimbing Pertama yang telah berkenan meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan nasihatnya yang berharga dalam membantu penulis selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini. Keduanya adalah sosok yang sangat inspiratif bagi penulis.

Penyusunan skripsi ini pun tidak lepas dari peran berbagai pihak lain. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pubuluhu, M.A. selaku Rektor Universitas Hasanuddin.
2. Dr. Eng. Amiruddin, S.Si, M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
3. Dr. Nur Haedar, M.Si. selaku Ketua Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
4. Dr. Syahribulan, M.Si. selaku Sekretaris Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
5. Drs. Munif S. Hassan, M.S. selaku Penasehat Akademik yang telah memberikan arahan kepada penulis selama menuntut ilmu di Universitas Hasanuddin.
6. Tim Dosen Penguji Prof. Dr. Dirayah R. Husain, DEA., Dr. Eddyman W. Ferial, S.Si., M.Si, CPS®, CMC., Drs. Munif S. Hassan, M.S., dan Dr. Ir. Slamet Santosa, M.Si..
7. Bapak/Ibu Dosen dan pegawai Departemen Biologi UNHAS atas ilmu dan bantuannya yang berharga selama masa studi penulis.
8. Kak Fuad Gani, S.Si. selaku laboran laboratorium Mikrobiologi atas bimbingan dan arahnya selama penelitian, begitu pun kepada Kak Heriadi, M.Si., Kak Syahrul, S.Si., Kak Rihuh, S.Si, dan Kak Syahdan, S.Si. atas kemurahan hatinya.
9. Zilhayai, teman penelitian yang tidak hanya kebersamai penulis dalam penelitian ini, namun sejak awal kuliah hingga saat ini. Begitu pun teman-teman terdekat penulis, Nahli Nahal, Sri Rahmawati Umsini, dan Hijrianti yang

dari mereka saya mendapatkan banyak bantuan dan ilmu berharga. Terima kasih atas semuanya.

10. Teman-teman Velvet, Yeni, Anthy, dan Natasya yang menyemangati dari jauh.
11. Teman-teman seperjuangan Biologi angkatan 2017 (Biovergent) atas kebersamaan, dukungan, dan bantuannya selama 4 tahun ini, terkhusus teman-teman sesama penelitian di Laboratorium Mikrobiologi. Tak lupa kepada kakak-kakak senior yang telah membagi ilmunya kepada penulis selama kuliah.
12. Terakhir, kepada segala pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, terima kasih atas bantuannya. Semoga Allah *subhanahu wa ta'ala* memberikan pahala yang berlipat ganda kepada seluruh pihak yang telah membantu penulis selama ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

Makassar, Juli 2021

Penulis

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri isi kapsul kerang darah *Anadara granosa* L. difortifikasi mikroalga *Spirulina platensis*. Uji antibakteri terhadap bakteri patogen *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dilakukan menggunakan metode difusi cakram. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol isi kapsul pada dua seri konsentrasi, yakni a) 25, 50, 75, 100% dan b) 10, 15, 20, 25% ternyata tidak menunjukkan aktivitas antibakteri sedangkan ekstrak etanol *Anadara granosa* L. pada konsentrasi larutan 100% dan 25% masing-masing menunjukkan daya hambat yang sedang dan kuat terhadap kedua bakteri uji. Walaupun telah dilakukan pemisahan kromatografi dari ekstrak isi kapsul menggunakan teknik Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi), fraksi yang diperoleh dan diuji tanpa variasi konsentrasi tetap tidak memiliki zona penghambatan. Hasil ini diduga disebabkan oleh adanya interaksi antagonis dari beberapa komponen di dalam *Anadara granosa* L. dan *Spirulina platensis* yang menyebabkan terjadinya netralisasi atau degradasi komponen tersebut.

Kata kunci: Aktivitas antibakteri, *Anadara granosa* L., *Spirulina platensis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

This study aims to determine the antibacterial activity of blood cockle *Anadara granosa* L. fortified with microalga *Spirulina platensis* capsules. The antibacterial activity was done using disk diffusion method and tested against bacterial pathogens *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Results showed that the capsules ethanolic extracts in concentration of a) 25, 50, 75, 100% and b) 10, 15, 20, 25% were appeared not to showing any antibacterial activity while the ethanolic extracts of *Anadara granosa* L. in concentrations of 100% and 25% alone showed moderate and strong inhibition to both bacteria, respectively. Even though chromatographic separation of the extracts using Thin Layer Chromatography-Bioautography (TLC-Bioautography) technique has been conducted, all the fractions obtained and tested without concentrations variation still had no inhibition zone. This finding might be caused by antagonistic interactions of some components in *Anadara granosa* L. and *Spirulina platensis* that led to neutralization or degradation of the components.

Keywords: Antibacterial activity, *Anadara granosa* L., *Spirulina platensis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Tujuan Penelitian	3
I.3 Manfaat Penelitian	3
I.4 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Kerang Darah <i>Anadara granosa</i> L.	4
II.2 <i>Spirulina platensis</i>	6
II.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	9
II.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
II.5 Antibakteri	13
II.6 Uji Kepekaan Antimikroba (<i>Antimicrobial Susceptibility Testing</i>).....	15
II.6.1 Metode Dilusi	15

II.6.2 Metode Difusi	16
II.6.3 Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi)	16
II.7 Fortifikasi.....	17
BAB III METODE PENELITIAN	
III.1 Alat	19
III.2 Bahan.....	19
III.3 Metode Kerja.....	19
III.3.1 Penyiapan Bahan Uji	19
III.3.2 Sterilisasi Alat dan Media	21
III.3.3 Pembuatan Media	21
III.3.4 Penyiapan Bakteri Uji	21
III.3.5 Uji Daya Hambat.....	22
III.3.6 Pemisahan secara Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)	22
III.3.7 Uji Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi).....	23
III.3.8 Pengumpulan dan Analisis Data.....	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
IV.1 Ekstraksi Sampel.....	24
IV.2 Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Isi Kapsul Kerang Darah <i>Anadara granosa</i> L. Difortifikasi Mikroalga <i>Spirulina platensis</i>	25
IV.3 Hasil Pemisahan Senyawa Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)	37
IV.4 Hasil Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi).....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
V.1 Kesimpulan.....	45
V.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rata-rata diameter zona hambatan ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> konsentrasi larutan 25, 50, 75, 100% terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28
2. Rata-rata diameter zona hambatan ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> konsentrasi larutan 10, 15, 20, 25% terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Hasil uji daya hambat ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> konsentrasi 25, 50, 75, 100%, ekstrak <i>Anadara granosa</i> L. 100%, dan kontrol terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	26
2. Hasil uji daya hambat ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> konsentrasi 25, 50, 75, 100%, ekstrak <i>Anadara granosa</i> L. 100%, dan kontrol terhadap bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27
3. Hasil uji daya hambat ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> konsentrasi 10, 15, 20, 25%, ekstrak <i>Anadara granosa</i> L. 25%, dan kontrol terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	30
4. Hasil uji daya hambat ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> konsentrasi 10, 15, 20, 25%, ekstrak <i>Anadara granosa</i> L. 25%, dan kontrol terhadap bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31
5. Pola kromatogram ekstrak isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> dilihat pada lampu UV 254 nm dan 365 nm	39
6. Larutan fraksi hasil pemisahan secara Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)	40
7. Hasil KLT-Bioautografi isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> dan kontrol terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	41
8. Hasil KLT-Bioautografi isi kapsul <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> dan kontrol terhadap bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja ekstraksi isi kapsul kerang darah <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi mikroalga <i>Spirulina platensis</i> dan simplisia <i>Anadara granosa</i> L.	57
2. Skema kerja uji daya hambat ekstrak etanol isi kapsul kerang darah <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi mikroalga <i>Spirulina platensis</i>	58
3. Skema kerja pemisahan senyawa secara Kromatografi Lapis Tipis Preparatif (KLTP)	59
4. Skema kerja Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi)	60
5. Gambar prosedur ekstraksi isi kapsul kerang darah <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi <i>Spirulina platensis</i> dan simplisia <i>Anadara granosa</i> L.	61
6. Gambar prosedur uji daya hambat ekstrak etanol isi kapsul kerang darah <i>Anadara granosa</i> L. difortifikasi mikroalga <i>Spirulina platensis</i>	62
7. Gambar prosedur Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi)	63

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Tubuh manusia secara konstan terpapar oleh bakteri yang berada di lingkungan. Normalnya, kulit atau lapisan sel epitel sebagai pelindung fisik melindungi tubuh dari serangan bakteri patogen. Namun, sewaktu-waktu bakteri tersebut dapat menembus lapisan ini. Ketika bakteri patogen menginvasi suatu jaringan dan menimbulkan respon imun dalam tubuh, kondisi ini disebut sebagai infeksi (Heesterbeek *et al.*, 2018). Tingginya angka morbiditas dan mortalitas khususnya di negara-negara berkembang seperti Indonesia adalah dampak dari maraknya penyakit infeksi bakteri (Nagel *et al.*, 2016).

Bakteri umum penyebab infeksi di antaranya ialah bakteri oportunistik *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* adalah bakteri Gram-positif dan menjadi penyebab utama berbagai macam infeksi klinis yang parah (Frieri *et al.*, 2017). Kondisi yang disebabkan bakteri ini termasuk bakteremia, infeksi endokarditis, kulit dan jaringan lunak, osteoartikular, dan paru-paru (Tong *et al.*, 2015). Sementara itu, *Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri Gram-negatif penyebab infeksi pada saluran urinaria, sistem respirasi, dermis, jaringan lunak, tulang, dan saluran gastrointestinal (Wu & Li, 2015).

Pengobatan infeksi dengan memanfaatkan antibiotik adalah salah satu metode dalam pengobatan modern yang digunakan untuk memerangi infeksi bakteri (Aslam *et al.*, 2018). Sayangnya, menurut Reta *et al.* (2019), kemampuan bakteri untuk berevolusi dalam berbagai bentuk resistensi terhadap antibiotik telah menjadi ancaman klinis bagi manusia. Masalah resistensi ini telah menarik

perhatian banyak peneliti untuk menemukan alternatif antibiotik sintetik, yakni dengan memanfaatkan senyawa antibakteri dari bahan alam.

Kerang darah *Anadara granosa* L. termasuk dalam golongan hewan bertubuh lunak (moluska) yang ditemukan berhabitat di daerah pasang surut maupun estuaria (Soegianto *et al.*, 2020). Beberapa penelitian telah menunjukkan aktivitas antibakteri ekstrak kerang darah *Anadara granosa* L. yang diperoleh dari cangkang (Dhanaraj & Suresh, 2018) hingga jaringan visceral (Kumar *et al.*, 2017). Dewiningsih *et al.* (2017) mengidentifikasi senyawa bioaktif pada jaringan lunak *Anadara granosa* L. berupa flavonoid, alkaloid, saponin, dan steroid. Senyawa tersebut diketahui memiliki efek antibakteri terhadap bakteri patogen. Akan tetapi, efek antibakteri yang ditunjukkan dalam hasil penelitian tersebut masih tergolong kategori lemah.

Spirulina platensis merupakan alga biru hijau berbentuk filamen yang ditemukan hidup di perairan tawar maupun laut di seluruh dunia. *Spirulina platensis* telah banyak dibudidayakan secara komersil oleh karena kandungan nutrisinya yang melimpah (Gabr *et al.*, 2020). Menurut Jung *et al.* (2019), kandungan protein dalam *Spirulina* mencapai 55 - 70% dari berat kering. Tidak hanya itu, kandungan nutrisi lainnya dalam *Spirulina platensis* pun sangat tinggi, di antaranya lipid, karbohidrat, asam lemak, vitamin, dan mineral (Afriani *et al.*, 2018). Di samping memiliki kandungan nutrisi yang tinggi, beberapa penelitian juga telah membuktikan adanya aktivitas antibakteri dari senyawa fitokimia yang dimiliki *Spirulina platensis*. Ekstrak metanol *Spirulina platensis* memiliki efek antibakteri yang kuat terhadap bakteri patogen seperti *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis* (Manigandan & Kolanjinathan, 2017), *Shigella sp.*, *Staphylococcus aureus*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Elshouny *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak kapsul kerang darah *Anadara granosa* L. dengan fortifikasi mikroalga *Spirulina platensis* terhadap pertumbuhan bakteri Gram-positif *Staphylococcus aureus* dan Gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa*.

I.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antibakteri ekstrak isi kapsul kerang darah *Anadara granosa* L. yang difortifikasi mikroalga *Spirulina platensis* terhadap bakteri patogen *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* secara in-vitro.

I.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan ilmiah mengenai potensi antibakteri ekstrak isi kapsul kerang darah *Anadara granosa* L. yang difortifikasi mikroalga *Spirulina platensis* terhadap bakteri patogen *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.

I.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret-Juni 2021 di Laboratorium Mikrobiologi, Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanudin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kerang Darah *Anadara granosa* L.

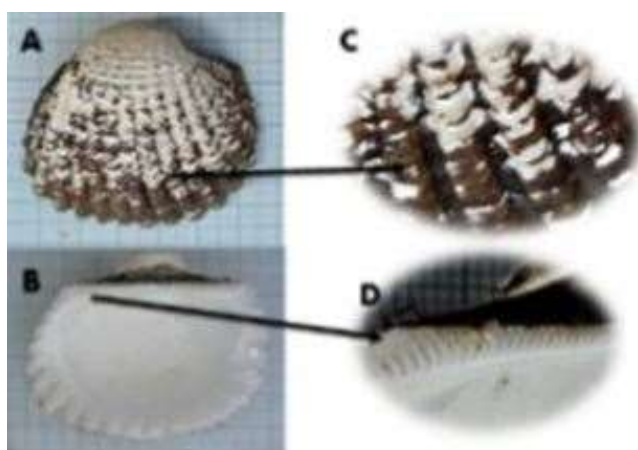
Kerang darah *Anadara granosa* L. merupakan hewan bertubuh lunak (moluska) yang secara alami hidup di area pasang surut dengan substrat berlumpur atau berpasir halus. Di beberapa area, mereka dapat hidup di kedalaman air hingga 20 meter, tetapi umumnya lebih senang hidup di area litoral dan estuaria. Kerang darah *Anadara granosa* L. adalah hewan *filter feeder* yang memakan fitoplankton mikroskopis di kolom air dan mikrofitobentos di sedimen (Soegianto *et al.*, 2020). Sumber nutrisi penting yang terkandung dalam tubuh *Anadara granosa* adalah detritus organik, fitoplankton, dan alga uniseluler (FAO, 2020). Nutrisi tersebut meliputi zat gizi makro yakni protein, lemak, dan karbohidrat, serta zat gizi mikro berupa asam amino esensial, mineral, dan vitamin (Ferial *et al.*, 2020).

Anadara granosa L. bereproduksi dari bulan Agustus hingga Februari pada tahun berikutnya dan terhitung mulai dewasa pada usia sekitar 1-2 tahun. Satu individu betina dapat menghasilkan 518.400-2.313.200 telur (FAO, 2016). Sebagai hewan sesil, *Anadara granosa* L., baik pada fase juvenil maupun dewasa mampu bergerak mencari habitat yang paling sesuai untuk pertumbuhannya. Hewan ini tersebar di Afrika Timur, Pasifik Indo-Barat, Polinesia, Jepang, dan Australia selatan ke utara dan timur (Soegianto *et al.*, 2020).

Klasifikasi *Anadara granosa* L. menurut Linnaeus (1758) adalah sebagai berikut (Combosch & Giribet, 2016):

Kingdom : Animalia
Phylum : Mollusca

Classis : Bivalvia
Subclassis : Pteriomorpha
Ordo : Arcoida
Familia : Arcidae
Genus : *Anadara*
Species : *Anadara granosa* L.



Gambar 2.1

Morfologi *Anadara granosa* (L.): A) cangkang eksternal; B) cangkang internal; C) bentuk rusuk, dan D) tipe gigi engsel (Zainuddin *et al.*, 2018).

Anadara granosa L. memiliki cangkang dengan kedua belahan yang sama besar (*equivalve*), tebal, padat, dan bentuknya membulat. Pada masing-masing vulva terdapat 15-20 rusuk radial yang kokoh dan sangat mencolok dengan tonjolan-tonjolan kasar. Baik vulva maupun umbo sangat menonjol. Periostrakum agak tipis dan halus serta berwarna coklat kekuningan. Di luar cangkang berwarna putih sementara di bawah periostrakum berwarna coklat kekuningan. Sisi dalam berwarna putih, tetapi seringkali berwarna kuning muda menuju rongga pusat (FAO, 2020). Dagingnya berwarna merah disebabkan oleh hemosit yang mengandung hemoglobin di mana hal ini jarang terdapat pada invertebrata, sebab itulah hewan ini dinamakan kerang darah (Adhya & Singha, 2016).

Kumar *et al.* (2017) menguji aktivitas antibakteri ekstrak kasar jaringan visceral dari *Anadara granosa* L. dan diperoleh zona hambatan yakni 11 mm melawan *Vibrio harveyi* dan 10 mm terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Sementara itu, dalam Dewiningsih *et al.* (2017) ekstrak metanol jaringan lunak *Anadara granosa* L. konsentrasi 100 ppt membentuk zona hambatan sebesar 9,67 mm terhadap *Vibrio harveyi*. Selanjutnya, dalam hasil uji fitokimia diidentifikasi komponen bioaktif berupa flavonoid, alkaloid, saponin, dan steroid dalam jaringan lunak *Anadara granosa* L. yang diyakini memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri.

II.2 *Spirulina platensis*

Spirulina tergolong dalam cyanobacterium familia oscillatoriaceae. Namanya diperoleh berdasarkan filamennya yang memiliki bentuk spiral dan heliks. Sejak 400 tahun silam, *Spirulina* telah dimanfaatkan sebagai makanan dan suplemen di berbagai negara. Selama peradaban Aztek, *Spirulina* dimanfaatkan sebagai makanan oleh penduduk Mexico. Di samping itu, hingga saat ini suku Kanembu di Republik Chad masih mengomsumsi *Spirulina* dalam bentuk roti kering yang diberi nama 'dihe'. Kandungan nutrisi yang tinggi dalam *Spirulina* menjadikan mikroalga ini banyak dimanfaatkan untuk alasan nutrisi dan terapeutik, khususnya jenis *Spirulina platensis* (Kameshwari *et al.*, 2020).

Spirulina platensis merupakan mikroalga multiseluler yang bersifat autotrof fotosintetik. Kemampuan fotosintetik ini didukung oleh keberadaan pigmen biru bernama fikosianin, yakni pigmen fotosintetik utama pada *Spirulina platensis*. Kandungan fikosianin di samping pigmen hijau klorofil- α dalam menyebabkan *Spirulina platensis* menampakkan sel berwarna biru-hijau (Nege *et al.*, 2020).

Klasifikasi *Spirulina platensis* menurut Geitler (1925) adalah sebagai berikut (Guiry & Guiry, 2020):

Kingdom : Eubacteria
Phylum : Cyanobacteria
Classis : Cyanophyceae
Subclassis : Oscillatoriothricidae
Ordo : Spirulinales
Familia : Spirulinaceae
Genus : *Spirulina*
Species : *Spirulina platensis*



Gambar 2.2
Morfologi *Spirulina platensis* (Yuan *et al.*, 2019)

Spirulina platensis secara alami ditemukan hidup di wilayah tropis, yakni pada danau alkali (pH 9-11) dengan konsentrasi NaCl dan bikarbonat yang tinggi. Kondisi ekologi ini membatasi pertumbuhan mikroorganisme lain sehingga memiliki potensi kontaminasi yang rendah. Mikroalga ini pertama kali diisolasi oleh Turpin pada tahun 1827 dari sungai tawar dan selanjutnya ditemukan pada lingkungan yang bervariasi yakni tanah, pasir, rawa, air payau, air laut, dan air tawar. *Spirulina platensis* berukuran sekitar 0,1 mm (Saranraj & Sivasakthi (2014), panjang sel 2,5-3,7 μm dan diameter 7.3-9.0 μm (Yuan *et al.*, 2019), memiliki

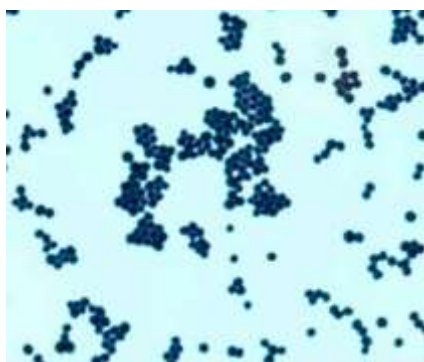
bentuk berupa filamen berpilin yang tersusun dari trikoma multiseluler, tidak bercabang, dan non-heterosistik (Nege *et al.*, 2020).

Saat ini berbagai penelitian telah menemukan berbagai manfaat dari *Spirulina*. Kandungan nutrisi yang melimpah dalam *Spirulina* menjadikannya disebut sebagai '*super food*'. *Spirulina platensis* mengandung zat gizi utama yakni karbohidrat, protein, dan lemak, tanpa terkecuali zat penting lainnya berupa vitamin dan mineral (Kameshwari *et al.*, 2020). Menurut Ferial *et al.* (2020), mineral yang terkandung dalam *Spirulina* di antaranya P, K, Mg, Na, Fe, Mn, B, dan Zn. Selain itu, senyawa yang dihasilkan oleh *Spirulina platensis* memiliki efek terapeutik di antaranya antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antitoksik, dan neuroprotektif (Kameshwari *et al.*, 2020). Dari segi ekologis, menurut Nogueira *et al.* (2018), *Spirulina platensis* memiliki kemampuan bioremediasi dengan mereduksi kandungan nitrit, nitrat, dan fosfat dalam limbah secara berturut-turut adalah 100, 98,7, dan 94,8%. Hassan *et al.* (2020) menambahkan bahwa ekstrak *Spirulina platensis* mengandung senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antibakteri. Ekstrak kasar *Spirulina platensis* menunjukkan efek antibakteri terhadap beberapa bakteri patogen yakni *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp.*, dan *Escherichia coli* dengan diameter hambatan 7-15 mm pada konsentrasi 50 mg/l. Dalam Safari *et al.* (2020), pigmen fikosianin dari *Spirulina platensis* dengan konsentrasi 25 µg/ml membentuk zona hambat $16,5 \pm 1,27$ mm terhadap *Staphylococcus aureus* dan $12,22 \pm 0,24$ mm terhadap *Escherichia coli*.

Kemampuan antibakteri tersebut diduga berasal dari kandungan senyawa aktif pada *Spirulina platensis*. Penelitian dari Anchang *et al.* (2016) mengidentifikasi senyawa aktif berupa saponin, steroid, flavonoid, dan tanin dalam

ekstrak *Spirulina platensis*. Sementara itu, El Din *et al.* (2019) mendapatkan senyawa aktif berupa saponin, kuinon, terpenoid, triterpenoid, kumarin, dan steroid. Senyawa bioaktif tersebut bekerja dalam berbagai mekanisme antibakteri seperti merusak dinding sel bakteri atau mendenaturasi protein dan DNA, dengan demikian menyebabkan kematian sel bakteri (Setyaningsih *et al.*, 2019).

II.3 *Staphylococcus aureus*



Gambar 2.3
Staphylococcus aureus pada pewarnaan Gram (perbesaran: 100×)
(Astley *et al.*, 2019)

Staphylococcus aureus adalah bakteri Gram-positif berbentuk bulat, koloni berpasangan atau membentuk kelompok-kelompok yang tidak teratur seperti buah anggur (Gofur *et al.*, 2019) dengan diameter sel 0,5-1,5 μm (Akanbi *et al.*, 2017), non-motil, tidak membentuk spora, tidak berkapsul, hemolitik, serta memproduksi enzim katalase dan koagulase (Pal *et al.*, 2020). Sebagai bakteri Gram-positif, dinding sel *Staphylococcus aureus* terdiri atas membran lipid tunggal dan dikelilingi oleh lapisan peptidoglikan yang tebal dan asam lipoteikoat. Peptidoglikan adalah polisakarida yang terdiri dari dua gula turunan yaitu asam-N-asetil glukosamin serta asam N-asetilmuramat yang dihubungkan oleh ikatan β -1,4. Lapisan ini berfungsi untuk mempertahankan struktur dinding sel bakteri. Sementara itu, asam teikoat merupakan polimer mengandung fosfat yang

memberikan muatan negatif serta berperan dalam akuisisi dan lokalisasi ion logam. Kedua komponen ini menyusun hingga 90% berat dari dinding sel bakteri Gram-positif (Oliveira *et al.*, 2018).

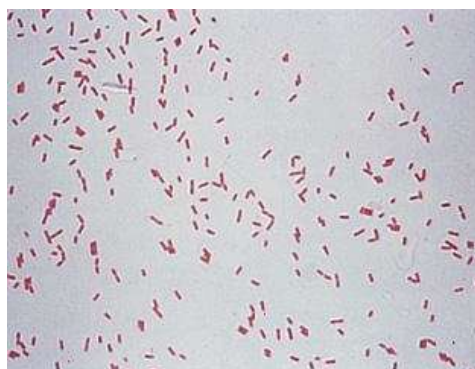
Staphylococcus aureus adalah bakteri komensal sekaligus patogen oportunistik yang hidup sebagai flora normal di permukaan kulit dan mukus manusia (Okiki *et al.*, 2020). Bakteri ini pertama kali diidentifikasi oleh ahli bedah Jerman, Anton Rosenbach, pada tahun 1884 (Oliveira *et al.*, 2018). Menurut Habib *et al.* (2015), *Staphylococcus aureus* adalah salah satu jenis bakteri patogen yang paling umum menyebabkan masalah klinis di seluruh dunia. *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan infeksi kulit dan jaringan lunak, gangguan sistemik serta berbagai penyakit fatal lainnya, di antaranya menyebabkan infeksi lubang hidung, tenggorokan, kulit, rektum, saluran urinaria (Creech *et al.*, 2015), jantung, paru-paru (Pal *et al.*, 2020), hingga saluran reproduksi pada wanita (Okiki *et al.*, 2020). Penularan agen penyakit ini terjadi antar hewan dan kepada manusia melalui kontak cairan ekskresi misalnya air liur maupun aerosol saat batuk dan bersin (Habib *et al.*, 2015).

Pada saat penemuan *Staphylococcus aureus* oleh Rosenbach, hampir 82% pasien yang terinfeksi bakteremia *Staphylococcus aureus* mengalami mortalitas. Angka mortalitas ini menurun setelah penemuan penisilin, tetapi pada awal 1940-an, ditemukan strain *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap penisilin. Pada tahun 1960-an, metisilin dan oksasilin dikembangkan untuk menggantikan penisilin sebagai pengobatan infeksi *Staphylococcus aureus*. Akan tetapi satu tahun setelah penggunaan metisilin, muncul strain baru yang telah resisten terhadap metisilin, disebut sebagai *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Oliveira *et al.*, 2018). Liao *et al.* (2018) melakukan uji resistensi antibiotik

Staphylococcus aureus terhadap beberapa jenis antibiotik dan menemukan 71,4% strain resisten terhadap trimetoprim dan penisilin, 28,6% resisten terhadap eritromisin, dan 14,3% resisten terhadap ampisilin, klindamisin, dan tetrasiklin.

II.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa pertama kali diisolasi pada tahun 1882 oleh Carle Gessard, seorang ahli farmasi asal Prancis. Nama '*Pseudomonas*' diperoleh dari dua kata dalam Bahasa Yunani yakni *pseudo* berarti 'palsu' dan *monas* berarti 'unit tunggal', sementara '*aeruginosa*' artinya 'biru kehijauan' (Diggle & Whiteley, 2020). *Pseudomonas aeruginosa* adalah bakteri Gram-negatif berbentuk batang dengan diameter sel adalah 0,5-0,8 μm dan panjang 1,5-3,0 μm . Bakteri ini bersifat motil, tidak membentuk spora, memproduksi enzim oksidase, dan tidak mampu memfermentasi laktosa. *Pseudomonas aeruginosa* tersebar di lingkungan akuatik, tumbuhan, tanah, dan pada epidermis hewan. Di alam, umumnya ditemukan hidup sebagai organisme plankton atau membentuk biofilm pada permukaan atau substrat (Jenny & Kingsbury, 2018). Isolat yang berasal dari tanah dan air memiliki koloni berukuran kecil dan kasar sementara koloni dari isolat klinik biasanya berukuran lebih besar, licin, dan memiliki tepi koloni yang rata (Wu & Li, 2015).



Gambar 2.4
Pseudomonas aeruginosa pada pewarnaan Gram (perbesaran: 100 \times)
(Mahmud *et al.*, 2016)

Pseudomonas aeruginosa merupakan bakteri oportunistik pada manusia yang menyerang pada saat sistem imun melemah. Patogen ini menjadi penyebab utama berbagai infeksi nosokomial yang parah dan salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas (Brindhadevi *et al.*, 2020). *Pseudomonas aeruginosa* memiliki daya adaptasi yang tinggi terhadap lingkungan sehingga dapat ditemukan di berbagai habitat (Yayan *et al.*, 2015). Menurut Pachori *et al.* (2019), walaupun merupakan bakteri aerobik, *Pseudomonas aeruginosa* mampu tumbuh secara anaerobik tetapi tidak melakukan fermentasi, melainkan memperoleh energi dari oksidasi terhadap gula. Seringkali bakteri ini juga dapat tumbuh hanya dengan memanfaatkan asetat sebagai sumber karbon dan amonia sebagai sumber nitrogen. Kebutuhan nutrisi yang minimal ini memungkinkan *Pseudomonas aeruginosa* untuk tumbuh pada lingkungan marginal seperti permukaan kering misalnya pada dinding rumah sakit dan peralatan medis. Hal ini menjelaskan sebab *Pseudomonas aeruginosa* sebagai penyebab utama infeksi nosokomial di seluruh dunia. Disebutkan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* menjadi penyebab kondisi pneumonia, bakteremia, otitis, enterokolitis, osteomielitis, meningitis, dan berbagai penyakit infeksi lainnya (Oliver *et al.*, 2015). Menurut Golovkine *et al.* (2018), *Pseudomonas aeruginosa* dapat menginfeksi kulit dan permukaan dengan mukosa berlapis seperti mulut, esofagus, dan vagina melalui luka.

Pada hasil pewarnaan Gram, *Pseudomonas aeruginosa* termasuk bakteri Gram-negatif dengan kandungan lipopolisakarida (LPS) pada membran terluar, yakni molekul besar yang tersusun atas lipid dan polisakarida. LPS meningkatkan muatan negatif sel dan menambah integritas struktural membran. Ketahanan membran terluar ini secara alami memberikan daya resisten bakteri *Pseudomonas aeruginosa* terhadap berbagai jenis antibiotik (Diggle & Whiteley, 2020).

Menurut Yayan *et al.* (2015), *Pseudomonas aeruginosa* telah mengembangkan daya resistensi yang kuat terhadap ciprofloksasin, tazobaktam, imipenem, fosfomisin, levofloksasin, ceftazidime, piperasilin, tobramisin, gentamisin, dan meropenem. Ketahanan *Pseudomonas aeruginosa* terhadap berbagai jenis antibiotik ini telah menjadi alasan *World Health Organization* (WHO) menempatkan jenis bakteri ini pada urutan teratas daftar patogen prioritas (kritis) untuk pengembangan antibiotik baru (Tacconelli *et al.*, 2018).

II.5 Antibakteri

Antibakteri adalah substansi yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan bahkan membunuh seluruh proses kehidupan bakteri. Berdasarkan toksisitasnya, sifat antibakteri dibedakan atas bakteriostatik dan bakterisidal. Antibakteri bakteriostatik menghambat seluruh atau sebagian pertumbuhan bakteri tetapi pertumbuhannya akan berlanjut setelah pemakaian antibakteri dihentikan. Sebaliknya, antibakteri bakterisidal dapat menyebabkan kematian sel bakteri (Raheem & Straus, 2019). Aktivitas antibakteri suatu zat biasanya dikaitkan dengan dua mekanisme, yakni menyebabkan gangguan kimiawi pada sintesis atau fungsi komponen penting bakteri dan/atau menghindari mekanisme resistensi antibakteri (Khameneh *et al.*, 2019). Menurut Reygaert (2018), mekanisme aktivitas antibakteri dibedakan atas 5 kelompok utama: menghambat sintesis dinding sel; mendepolarisasi membran sel; menghambat sintesis protein; menghambat sintesis asam nukleat, dan menghambat jalur metabolisme dan sintesis asam nukleat.

1. Menghambat sintesis dinding sel

Sel bakteri dikelilingi oleh dinding sel yang mengandung peptidoglikan, yakni polimer gula yang dihubungkan dengan ikatan silang

antar peptida. Ikatan silang ini memperkuat integritas dinding sel. Agen antibakteri yang menargetkan dinding sel akan berikatan dengan protein pengikat penisilin (*penicillin binding proteins/PBPs*). Protein ini mengadakan ikatan antar peptida dalam struktur lapisan peptidoglikan sehingga penghambatan kerja protein ini akan menghasilkan dinding sel yang rapuh dan berujung lisis (Kapoor *et al*, 2017).

2. Mendepolarisasi membran sel

Agen antibakteri tertentu dapat menembus lapisan ganda fosfolipid (*phospholipid bilayer*) pada membran sel bakteri. Selanjutnya, melalui ikatan hidrofobik dan ikatan hidrogen, zat tersebut mengikat protein fungsional yang mengangkut molekul dan ion keluar-masuk sel (Gonelimali *et al.*, 2018). Perubahan permeabilitas membran ini menimbulkan koagulasi sitoplasma, denaturasi enzim dan protein, serta keluarnya metabolit dan ion dari sel bakteri (Vasconcelos *et al.*, 2018).

3. Menghambat sintesis protein

Pada tahap translasi dalam sintesis protein, kode genetik dari mRNA diterjemahkan oleh struktur makromolekul bernama ribosom. Ribosom terdiri atas 2 subunit ribonukleoprotein, yakni subunit 30S dan 50S. Agen antibakteri yang menghambat sintesis protein menargetkan subunit 30S atau 50S pada ribosom sehingga mengakibatkan kesalahan penerjemahan dan terminasi dini (Kapoor *et al*, 2017).

4. Menghambat sintesis asam nukleat

Pada proses replikasi DNA, di antaranya terdapat 2 enzim yang bekerja, yakni DNA girase dan topoisomerase IV. DNA girase membantu penggulungan dan pelepasan DNA sedangkan topoisomerase IV menginisiasi

proses pembelahan kromosom saat replikasi DNA. Mekanisme penghambatan ini meliputi pengikatan salah satu dari kedua enzim ini (Reygaert, 2018).

5. Menghambat jalur metabolisme

Agen antibakteri dalam mekanisme ini bekerja sebagai inhibitor kompetitif. Zat penghambat yang berikatan pada sisi aktif enzim metabolisme menyebabkan perubahan kerja enzim dan mengganggu jalur metabolisme dalam tubuh bakteri. Ketiadaan senyawa metabolit ini menyebabkan perubahan pertumbuhan bakteri (Reygaert, 2018).

II.6 Uji Kepekaan Antimikroba (*Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Uji kepekaan antimikroba digunakan untuk menentukan kepekaan mikroorganisme terhadap agen antimikroba sekaligus untuk mendeteksi kemungkinan resistensi suatu obat (Benkova *et al.*, 2020). Kemampuan antimikroba tersebut diketahui dengan melihat efektivitas senyawa, yakni memiliki kemampuan membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri uji (Puttaswamy *et al.*, 2018). Hal ini dapat diukur dengan beberapa metode, antara lain metode dilusi, difusi agar, dan kromatografi lapis tipis bioautografi.

II.6.1 Metode Dilusi

Metode ini menggunakan media agar (*agar dilution*) atau media kaldu (*broth microdilution* atau *macrodilution*). Kedua metode dilusi ini memungkinkan pengukuran kuantitatif aktifitas antimikroba terhadap bakteri uji. Pada metode dilusi agar, agen antimikroba dengan konsentrasi berbeda dicampurkan dengan media agar, biasanya menggunakan pengenceran dua kali lipat, diikuti dengan penginokulasian bakteri uji ke permukaan piring agar. Setelah inkubasi, hasil uji dievaluasi dengan secara visual membandingkan pertumbuhan jenis bakteri yang

berbeda pada tiap seri pengenceran. Konsentrasi terendah dari larutan senyawa antimikroba yang masih memberikan hambatan terhadap pertumbuhan bakteri ditetapkan sebagai Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) (Benkova *et al.*, 2020). Sementara itu, metode dilusi kaldu melibatkan penggunaan media pertumbuhan cair yang mengandung sejumlah sel bakteri uji. Konsentrasi antimikroba ditambahkan ke dalam suspensi bakteri secara bertingkat. Pertumbuhan bakteri ditunjukkan dengan adanya kekeruhan atau sedimentasi setelah masa inkubasi (Raheem & Straus, 2019).

II.6.2 Metode Difusi

Pada metode difusi, piring agar diinokulasi dengan bakteri uji. Kemudian kertas cakram, sumur, atau strip yang mengandung konsentrasi tertentu dari agen antimikroba ditempatkan di atas piring agar. Difusi senyawa antimikroba ke media agar akan menghambat pertumbuhan bakteri. Kemampuan menghambat ini divisualisasikan melalui pembentukan zona bening di sekitar senyawa antimikroba setelah inkubasi (Raheem & Straus, 2019).

II.6.3 Kromatografi Lapis Tipis Bioautografi (KLT-Bioautografi)

KLT-Bioautografi adalah suatu metode yang terdiri atas pemisahan kromatografi diikuti identifikasi aktivitas biologis. Metode ini secara luas digunakan untuk mendeteksi senyawa antimikroba pada suatu campuran kompleks (Belaqziz *et al.*, 2017). Proses pemisahan komponen-komponen tersebut melibatkan penotolan sampel ke pelat KLT yang merupakan fase diam lalu menempatkan pelat ke dalam wadah yang berisi fase gerak. Gaya kapiler akan menarik fase gerak melalui pelat dan mendorong pemisahan kromatografi dari komponen nonvolatil dari sampel. Setelah pelat KLT dikeringkan, pita dapat diamati melalui absorbansi atau fluoresensi (Mac Fhionnlaich *et al.*, 2018).

Selanjutnya, agen antimikroba dapat diidentifikasi melalui salah satu dari 3 metode bioautografi berikut (Dewanjee *et al.*, 2015):

1. Bioautografi kontak

Pada uji bioautografi kontak, kromatogram ditempatkan menghadap pada media agar yang telah diinokulasikan bakteri. Setelah periode waktu tertentu, kromatogram dipindahkan lalu media agar diinkubasi. Zona hambatan yang terbentuk pada permukaan agar sesuai dengan bekas titik pada kromatogram mengindikasikan substansi antimikroba.

2. Bioautografi langsung

Pada uji bioautografi langsung, pelat KLT disemprotkan atau dicelupkan ke dalam suspensi mikroorganisme. Bioautogram lalu diinkubasi pada suhu 25 °C selama 48 jam dalam kondisi lembab. Untuk melihat pertumbuhan mikroba, garam tetrazolium disemprotkan pada bioautogram dan diinkubasi kembali pada suhu 25 °C selama 24 jam atau pada suhu 27 °C selama 3-4 jam. Zona jernih dengan latar belakang ungu pada pelat KLT mengindikasikan aktivitas antimikroba dari sampel.

3. Bioautografi *overlay* agar

Metode ini adalah kombinasi dari bioautografi kontak dan langsung. Pada uji ini, kromatogram ditutupi dengan media yang telah ditanami mikroorganisme. Zona hambatan divisualisasikan dengan penyemprotan garam tetrazolium. Dalam aktivitas metabolisme mikroorganisme, garam tetrazolium dikonversi menjadi formazan berwarna intens.

II.7 Fortifikasi

Fortifikasi adalah proses penambahan nutrisi atau komponen bioaktif non-nutrisi ke dalam makanan sehingga dapat meningkatkan kualitas nutrisi makanan.

Fortifikasi umumnya digunakan untuk mengatasi defisiensi zat gizi, menyeimbangkan profil nutrisi total dalam makanan, mengembalikan nutrisi yang hilang dalam pemrosesan, atau untuk menarik konsumen (Dwyer *et al.*, 2015). Sementara itu, dalam dunia farmasi pencampuran dua antibiotik dilakukan untuk meningkatkan kualitas obat. Kombinasi antibiotik bekerja dengan memperluas spektrum aktivitas antibiotik, memanfaatkan efek sinergis dari kombinasi zat, mencegah resistensi, meningkatkan penetrasi intraseluler, dan membatasi efek negatif toksin bakteri dan faktor virulensi lainnya (Dall *et al.*, 2018).

Interaksi zat antibiotik terbagi atas 3 jenis interaksi, yakni sinergis, aditif, dan antagonis. Secara sinergis artinya pencampuran kedua bahan meningkatkan kemampuan menghambat bakteri menjadi lebih besar daripada kemampuan masing-masing bahan. Secara aditif, efektivitas penghambatan campuran kedua bahan pun mengalami peningkatan, tetapi tidak secara signifikan seperti pada kerja sinergis. Sementara itu, secara antagonis artinya pencampuran kedua bahan justru melemahkan kemampuan penghambatan salah satu bahan apabila digunakan sendirian (Yang *et al.*, 2017).