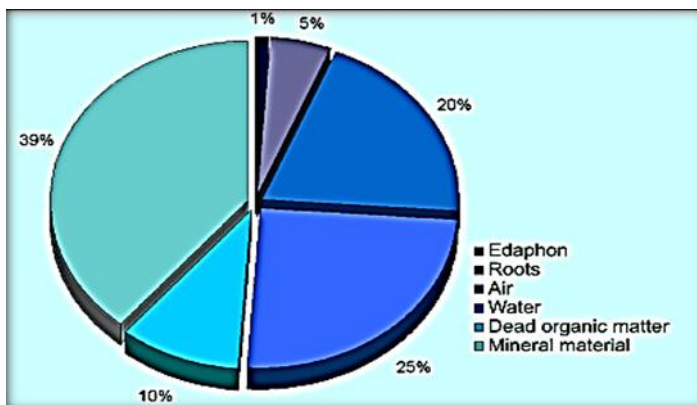


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Komposisi Mikroorganisme Tanah

Tanah merupakan komponen yang kompleks dan heterogen bagi ekosistem terestrial (Lal, 2005). Tanah merupakan lapisan atas dari litosfer bumi yang terbentuk melalui proses pelapukan batuan oleh organisme hidup. Tanah memiliki masing-masing fungsi yang ditentukan oleh beberapa faktor pembentuknya. Faktor-faktor pembentukan tanah yaitu: iklim, kandungan air, organisme hidup, konfigurasi permukaan, aktivitas manusia serta waktu atau usia tanah. Tanah adalah bagian kompleks dari ekosistem terestrial karena pembentukannya akan menentukan fungsi dari ekosistem tersebut. Empat fungsi tanah dalam ekosistem adalah: sebagai penopang dan pendistribusi air dan mineral untuk tanaman, sebagai tempat terjadinya proses dekomposisi bahan organik serta akumulasi humus, sebagai habitat bagi sebagian besar mikroorganisme dan organisme hidup, menyajikan fungsi filtrasi dan perlindungan untuk ekosistem terhadap zat yang kurang menguntungkan. Komposisi tanah secara umum dapat ditunjukkan pada Gambar 1 (Kolwzan dkk., 2006).



(Kolwzan dkk., 2006)

Gambar 1. Komposisi komponen tanah

Masing-masing tanah memiliki karakteristik yang berbeda dan unik karena pembentukannya berdasarkan kombinasi dari berbagai bahan induk geologi, sejarah geomorfologi, keberadaan aktivitas biota, sejarah penggunaan lahan dan gangguan-gangguan yang pernah terjadi. Tanah dianggap sebagai rumah bagi sebagian besar organisme maupun mikroorganisme seperti bakteri, archaea, jamur, serangga, annelida serta invertebrata dan tanaman maupun alga, sehingga hal ini menyebabkan tanah menjadi dasar dari seluruh ekosistem darat (Dominati dkk., 2010; dalam Aislabie & Deslippe, 2013). Lebih dari 1% mikroorganisme tanah telah diidentifikasi dan dikarakterisasi dari ekosistem tanah. Mikroorganisme tanah termasuk prokariotik dan eukariotik, hidup di lingkungan tanah saling berinteraksi satu sama lain dan hidup berdampingan dengan organisme tanah lainnya. Komposisi spesies mikroorganisme dan diversitasnya di tanah sangat berkorelasi dengan kapasitas fungsi dari ekosistem terestrial sehingga dengan meningkatnya diversitas dari spesies mikroorganisme maka semakin bermanfaat fungsi ekosistem tersebut (Lal, 2005).

Tanah termasuk bagian terpenting dalam suatu lingkungan. Tanah memiliki peranan utama untuk menentukan kualitas keseluruhan lingkungan karena di dalamnya mengandung berjuta-juta organisme-organisme yang saling memiliki keterkaitan antar satu sama lain. Komunitas mikroorganisme tanah sangat beragam (mulai dari ukuran 0,5 hingga 5.0 μm). Mikroorganisme tanah umumnya didominasi oleh bakteri, jamur, *Actinomyces* dan *lichen*, yang dapat diklasifikasikan seperti pada Tabel 1. Berdasarkan tabel tersebut, dapat diketahui bahwa pada kedalaman tanah sekitar 0-15 cm, jumlah dan biomassa pada setiap mikroorganisme tanah berbeda-beda dan *Actinomyces* menempati urutan kedua setelah bakteri (Lal, 2005).

Mikroorganisme tanah berperan penting dalam ekosistem karena menghasilkan metabolik yang lebih luas akibat dari keragamannya. Keragaman mikroorganisme tanah akan mendorong kontribusi terhadap keseluruhan kegiatan siklus (siklus karbon, nitrogen, fosfat) dan siklus tersebut mampu mempengaruhi struktur dan fungsi ekosistem tanah serta kemampuan tanah dalam menyediakan nutrisi, hingga habitat bagi makhluk hidup. Mikroorganisme tanah dapat ditemukan diseluruh profil tanah, namun ditemukan berlimpah pada permukaan tanah, rizosfer tanaman dan pori makro (saluran yang dibentuk akar tanaman). Jumlah

dan keragaman mikroorganisme sangat berkorelasi dengan bahan organik sehingga keberadaan dan fungsi mikroorganisme tanah dipengaruhi oleh pertumbuhan akar tanaman yang secara alamiah melakukan beberapa modifikasi zat kimiawi di tanah rizosfer hingga meriliskan karbon, mensekresi air dan menyerap nutrisi (Hobbie, 2006; dalam Aislabie & Deslippe, 2013).

Tabel 1. Jumlah relatif dan biomassa mikroorganisme pada kedalaman tanah 0-15 cm

Mikroorganisme	Jumlah per gram tanah	Biomassa (g/m²)
Bakteri	10 ⁸ -10 ⁹	40-500
<i>Actinomycetes</i>	10 ⁷ -10 ⁸	40-500
Jamur	10 ⁵ -10 ⁶	100-1500
Alga (<i>Lichen</i>)	10 ⁴ -10 ⁵	1-50

(Lal, 2005)

Mikroorganisme tanah memiliki peranan dan pengaruh yang sangat penting bagi ekosistem karena adanya struktur dan aktivitas metabolik dari mikroorganisme mampu menunjukkan sebagai kunci indikator dari kualitas tanah sehingga adanya kondisi tanah yang kurang baik akan dapat mengubah komunitas mikroorganisme tanah supaya membantu tanah menjadi seperti kondisi semula. Adanya mikroorganisme di tanah mampu mendukung pertumbuhan tanaman sehingga faktor kesuburan tanah dapat menentukan kondisi tanaman. Faktor abiotik seperti iklim, pH dan komposisi tanah juga ikut berperan dan berkontribusi dalam penentuan variasi dan distribusi komposisi komunitas mikroorganisme di tanah melalui pembentukan vegetasi (Zeyan dkk., 2015).

Keberadaan *Actinomycetes* dari rizosfer tanah telah mampu diisolasi oleh Andini (2016) yang memperoleh *Streptomyces aurantiacus* dari tanah rizosfer di Hutan Suranadi, Lombok Barat. Berbagai jenis tanaman telah dikembangkan di hutan Universitas Brawijaya (*UB forest*). Beberapa tanaman yang dikembangkan adalah tanaman kopi, sengon, mahoni dan pinus (Dian, 2016). Golińska & Hanna (2011) menemukan isolat *Actinomycetes* kelompok *Streptomyces* dari tanah rizosfer pohon *Pinus sylvestris* yaitu *Streptomyces graminofaciens*, *Streptomyces olivaceoviridis* dan *Streptomyces*

xanthochromogenes. PubChem (2017) menerangkan bahwa *Streptomyces graminofaciens* merupakan bakteri yang menghasilkan antibiotik salah satunya adalah Virginiamycin M1 yang telah terbukti sangat aktif terhadap bakteri Gram positif, utamanya adalah bakteri MRSA. Marhefka (2015) menyatakan bahwa tanaman pinus yang menghasilkan minyak esensial memiliki aktivitas antimikrobia. Minyak esensial yang ditemukan pada pinus terdiri dari senyawa α -pinene, β -pinene, 3-carene, limonene, dan terpineol yang mampu menghambat pertumbuhan dari *Listeria monocytogenes*.

2.2. Peran *Actinomycetes* di Tanah

Actinomycetes merupakan mikroorganisme yang tersebar luas di habitat yang berbeda dan terlibat dalam proses penting di lingkungan (Nasrabadi dkk., 2013). *Actinomycetes* adalah prokariot, Gram positif yang menghasilkan miselium bercabang menjadi dua jenis yaitu miselium substrat dan miselium udara (aerial). Bakteri ini terdistribusi secara luas dalam lingkungan alam, maupun lingkungan buatan manusia, serta memainkan peranan penting dalam degradasi bahan organik. *Actinomycetes* dikenal sebagai mikroorganisme kaya sumber antibiotik dan molekul bioaktif (Alharbi dkk., 2012). Beberapa tanah ditemukan bahwa kelompok *Actinomycetes* yang dominan adalah dari Famili Streptomycetaceae, terutama untuk Genus *Streptomyces*. Genus *Streptomyces* membuat dominansi dalam tanah sekitar 90 % atau bahkan lebih dari semua *Actinomycetes* yang ada (Golińska & Hanna, 2011).

Actinomycetes memiliki filamen seperti jamur dan selnya selalu bercabang. Meskipun sel *Actinomycetes* bercabang, akan tetapi miselium yang dimiliki lebih kecil daripada miselium yang ada pada jamur. Sebelumnya, *Actinomycetes* dikelompokkan ke dalam jamur, namun saat ini telah dikelompokkan ke dalam bakteri. Hal ini dikarenakan *Actinomycetes* tidak memiliki membran inti dan selalu berdisosiasi menjadi spora yang dekat dengan karakteristik sel bakteri. *Actinomycetes* dapat tumbuh dan berkembang dengan baik dalam kondisi lembab, panas, tanah dengan aerasi yang baik. Selain itu, juga *Actinomycetes* berperan sangat penting dan fungsional dalam wilayah gersang dan tanah yang terkena dampak garam (Lal, 2005).

Actinomycetes merupakan salah satu kelompok besar dari populasi mikroorganisme tanah bersamaan dengan bakteri dan jamur. Masing-

masing tanah memiliki karakteristik yang berbeda-beda mulai dari karakteristik kimiawi, fisika ataupun kandungan mineralnya. Karakter tanah yang berbeda-beda akan membuat sebagian besar mikroorganisme di dalamnya berpengaruh bagi kondisi lingkungan seperti iklim hingga vegetasinya sehingga masing-masing tanah memiliki karakteristik mikroorganismenya masing-masing. Jika dibandingkan dengan bakteri dan jamur, *Actinomycetes* kurang dominan daripada keduanya. Namun, dalam kondisi tanah kering dan cenderung bersifat basa, kelimpahan *Actinomycetes* ini relatif tinggi (Kumar dkk., 2003). *Actinomycetes* memiliki sifat intoleran terhadap asam dan tidak mampu hidup jika berada \leq pH 5,0 (Sherameti & Ajit, 2010).

Actinomycetes digambarkan dengan bentuk yang radial dan memiliki cabang-cabang mirip seperti jamur. *Actinomycetes* dianggap sebagai bakteri namun memiliki kemampuan untuk membentuk hifa yang bercabang-cabang seperti jamur ketika tumbuh. Mikroorganisme ini tergolong intermediet dalam karakternya, yaitu antara karakter mirip bakteri dan mirip jamur. *Actinomycetes* tergolong dalam prokariotik dengan sel-sel yang memanjang membentuk filamen. Mikroorganisme ini didominasi oleh sifat pertumbuhannya yang aerobik, heterotropik, saprofit dan tidak motil dan mampu bertahan ketika kondisi lingkungan mengancam atau tidak memungkinkan mikroorganisme lain untuk tumbuh (Kumar dkk., 2003).

Koloni *Actinomycetes* biasanya memiliki bentuk konsistensi yang seperti menempel pada substrat yang padat. Beberapa Genus dalam *Actinomycetes* ini memiliki permukaan yang seperti bubuk dan menjadi lebih berpigmen (memiliki pigmentasi) ketika spora bagian aerial (bagian atas) terbentuk. Adapun kemampuan pigmentasi atau kemampuan untuk memproduksi variasi pigmen dari *Actinomycetes* dapat dijadikan ciri karakteristiknya. Terdapat tiga tipe pigmen untuk karakteristik *Actinomycetes*, antara lain: antosianin yang memberikan pigmentasi merah kebiruan, karotenoid yang memberikan pigmentasi merah-oranye-kuning, dan melanin yang memberikan pigmentasi hitam dan coklat (Kumar dkk, 2003).

Struktur dinding sel *Actinomycetes* seperti karakteristik bakteri Gram positif. *Actinomycetes* tergolong dalam mikroorganisme yang pertumbuhannya lama karena dalam kondisi skala laboratorium, koloninya baru dapat terlihat ketika ditumbuhkan selama tiga hingga empat hari. Aerial miselium (miselium bagian atas) dan spora akan

terbentuk ketika ditumbuhkan selama tujuh hingga empat belas hari. Bahkan beberapa strain memiliki pertumbuhan yang cukup lama yaitu inkubasi selama satu bulan (Kumar dkk, 2003).

Menurut Kolwzan dkk (2006) *Actinomycetes* digolongkan pada bakteri (kemo) organotropik. Bakteri *Actinomycetes* mampu hidup pada kisaran suhu 40-50 °C sehingga berpotensi dalam mendekomposisi berbagai zat yaitu dapat menurunkan senyawa steroid, lignin, kitin, hidrokarbon, lemak dan asam yang tidak mudah diurai oleh bakteri lainnya. Banyak jenis dari *Actinomycetes* yang mampu menghasilkan antibiotik seperti eritromisin, neomycin, streptomycin, tetracycline dan berbagai macam produk dari metabolismenya yang memiliki aktivitas penghambatan terhadap patogen. Lebih dari 90 % *Actinomycetes* yang diisolasi dari tanah adalah termasuk golongan Genus *Streptomyces*.

Actinomycetes merupakan bakteri yang hidup secara saprofit dan sangat aktif dalam mendekomposisi bahan organik, sehingga dapat berperan aktif untuk meningkatkan kesuburan tanah. Jenis *Actinomycetes* yang diperoleh dari tanah bergantung pada tipe tanah, karakter fisik tanah, kadar bahan organik tanah, dan pH lingkungan. Jumlah *Actinomycetes* akan meningkat apabila terdapat bahan organik yang mengalami dekomposisi. Kondisi tanah yang tergenang air tidak sesuai untuk pertumbuhan *Actinomycetes*, sedangkan tanah gurun yang kering atau setengah kering mampu mempertahankan populasinya dalam jumlah yang cukup besar. Koloni *Actinomycetes* nampak dengan konsistensi seperti bubuk dan melekat erat pada permukaan media. Terdapat miselium yang bercabang yang membentuk spora aseksual untuk perkembangbiakannya (Kanti, 2005).

2.3. Produksi Antibiotik oleh *Actinomycetes*

Antibiotik adalah suatu zat yang mampu menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen yang tumbuh secara cepat (Guilfoile, 2007). Sebagian besar agen antimikroba ditemukan dari Genus *Actinomycetes* yang diperoleh secara alami dari habitat seperti tanah dan air. *Actinomycetes* adalah mikroorganisme yang memiliki kemampuan menghasilkan metabolit sekunder melalui aktivitas biologis seperti antibiotik, antijamur, antivirus, antikanker, enzim, immunosupresan dan berbagai macam senyawa lain yang dapat dimanfaatkan untuk industri (Muharram dkk., 2013). Sebanyak 23.000 senyawa bioaktif dari metabolit sekunder yang telah dilaporkan diproduksi oleh

mikroorganisme, lebih dari 10.0000 diantaranya diproduksi oleh *Actinomyces* (45 %). Senyawa yang dihasilkan oleh Genus *Streptomyces* sekitar 7.600 senyawa. *Streptomyces* memproduksi metabolit sekunder yang ampuh digunakan sebagai antibiotik, vitamin, alkaloid, faktor pertumbuhan tanaman, enzim dan inhiotor enzim. Antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces* telah banyak dieksploitasi oleh industri farmasi untuk keperluan kesehatan (Bonjar dkk., 2004; Berdy, 2005).

Genus *Streptomyces* merupakan 50 % dari total keseluruhan *Actinomyces* yang ditemukan di tanah dan sangat dikenal mampu memproduksi berbagai bioaktif sebagai metabolit sekundernya (Rahman dkk., 2011). Para ilmuwan secara intensif telah bertahun-tahun melakukan pemilihan mikroorganisme yang mampu memproduksi antibiotik. Antibiotik telah digunakan di berbagai bidang termasuk pertanian, kedokteran hewan dan industri farmasi. Senyawa antibiotik yang dihasilkan oleh *Actinomyces* telah dijadikan sebagai agen terapi atau obat dan telah banyak dikomersialkan untuk keperluan kesehatan (Oskay dkk., 2004).

Penemuan baru mengenai senyawa antibiotik melalui skrining dari metabolit sekunder mikroorganisme semakin banyak dilakukan beberapa tahun terakhir. Hal ini karena beberapa tahun terakhir terdapat peningkatan penemuan antibiotik untuk perlindungan lingkungan. Genus *Streptomyces* adalah produsen terbesar dalam penghasil senyawa bioaktif. *Streptomyces* selain dikenal sebagai penghasil antibiotik melalui metabolit sekunder, dapat diketahui memiliki metabolisme yang beragam serta mampu memanfaatkan hampir keseluruhan senyawa sebagai sumber karbon karena memiliki kemampuan untuk menghasilkan enzim hidrolitik ekstraselular (termasuk gula, alkohol, asam amino, asam organik, senyawa aromatic dan substrat kompleks seperti selulosa, mannan dan xilan) (Willey dkk., 2008; dalam Hamedo & Abeer, 2013). Genus *Streptomyces* telah banyak digunakan potensinya sebagai agen pengendalian biologi dalam mekanisme antagonis terhadap berbagai patogen pada tanaman yang disebabkan karena bakteri, jamur dan nematoda (Sahilah dkk., 2010; dalam Hamedo & Abeer, 2013).

Penelitian mengenai keberadaan *Actinomyces* dan aktivitas metabolitnya telah banyak dikaji oleh peneliti. Oskay dkk (2004) telah berhasil mengisolasi *Streptomyces* dari lahan pertanian di daerah

Manisa, Turki. Keseluruhan *Streptomyces* yang ditemukan memiliki aktivitas antibakteri yang mampu menghambat beberapa bakteri patogen yang diujikan seperti *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 29998, *Pseudomonas viridiflova* dan lain-lain. Nurkanto dkk (2012) menemukan bahwa dari 100 isolat *Actinomycetes* yang diisolasi dari daerah Raja Ampat di Papua Barat, sebanyak 43 isolat diantaranya memiliki aktivitas antimikrobia dan 5 isolat yang paling tinggi potensinya memiliki similaritas yang tinggi dengan golongan *Streptomyces*. Hal ini dibuktikan dengan similaritas sekuen dari isolat BL-13-5 92 % kemiripannya dengan *Streptomyces kanamyceticus*, BL-0605 92 % mirip dengan *Streptomyces verne*, BL-14-2 92 % kemiripannya dengan *Streptomyces narbonensis*, BL-22-3 memiliki kemiripan 98 % dengan *Streptomyces malachitofuscus* dan S1-36-1 memiliki kemiripan 96 % dengan *Streptomyces hygrosopicus*.

Penelitian dan pengembangan antibiotik untuk digunakan oleh manusia terfokuskan pada pengobatan akibat infeksi yang mengancam. Penelitian terbaru diarahkan pada pengembangan agen baru, karena agen baru dianggap masih diperlukan dan masih ada mikroorganisme yang belum memiliki agen yang benar-benar efektif untuk menangani kasus infeksi penyakit. Munculnya permasalahan seperti strain patogen yang resisten terhadap antibiotik juga menjadi salah satu tolak ukur agar pemanfaatan mikroorganisme sebagai agen baru penghasil antibiotik tetap berkembang. Perkembangan di bidang antibiotik sangat membantu bagi industri farmasi dan kesehatan yang hampir sebagian besar selalu membutuhkan senyawa-senyawa baru sebagai obat mengatasi infeksi (Glazer & Nikaido, 2007).

Kemampuan antibiotik untuk terapi langsung secara spesifik diperlukan untuk pengelolaan penyakit menular akibat dari agen penyakit yang infeksius. Keberhasilan suatu agen terapi untuk mengelola penyakit infeksius sangat bergantung pada perbedaan pengambilan agen terapi yaitu jenis mikroorganisme dan metabolisme dari mikroorganisme tersebut. Bahan-bahan alami dari tanaman, beberapa telah banyak ditemukan memiliki aktivitas terhadap penghambatan mikroorganisme dan digunakan sebagai obat. Penelitian mengenai obat untuk penghambatan terhadap mikroorganisme mulai berkembang. Pengembangan antibiotik dimulai dari penemuan penisilin pada tahun 1929 dan penisilin mampu menunjukkan adanya efektivitas klinis. Agen antimikrobia telah banyak ditemukan dan dikembangkan

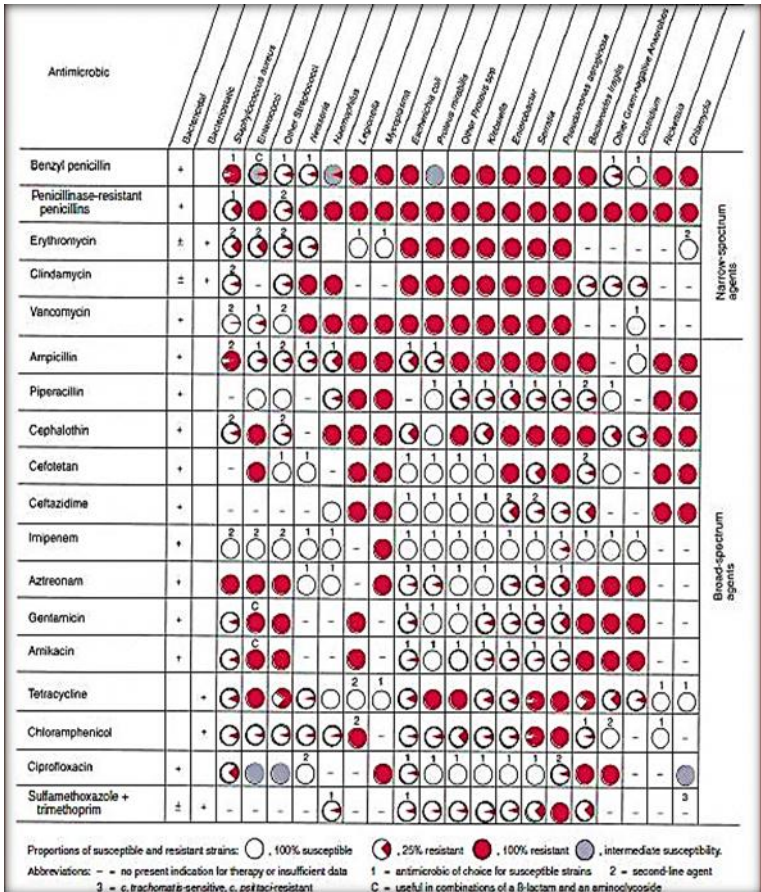
serta telah diuji secara klinis untuk mampu menghambat mikroorganisme penyebab penyakit infeksius. Sumber agen antimikrobia seperti antibiotik dapat ditemukan di alam karena memiliki fungsi biologis dan memainkan peranan penting di dalam ekologi dan lingkungan alam (Ryan & George, 2004).

Antibiotik adalah senyawa antimikroba yang dihasilkan dari mikroorganisme hidup. Antibiotik sering digunakan untuk terapi dan pengatur (*controlling*) terhadap penyakit menular. Meskipun antibiotik telah banyak ditemukan, tetapi dari 4000 antibiotik yang diperoleh hanya sekitar 50 antibiotik yang mampu dikonfirmasi dan diperbanyak untuk kepentingan komersial. Senyawa antibiotik lain yang tidak mampu memberikan aktivitas penghambatan maupun pembunuhan terhadap agen infeksius tersebut disebabkan adanya ketidakefektifan ketika diuji toksisitas pada manusia dan hewan (toksisitas masih tinggi). Antibiotik telah banyak digunakan selain pada manusia juga digunakan pada pengobatan di bidang veteriner seperti unggas dan ternak. Penyakit tanaman juga dapat dikontrol oleh antibiotik. Antibiotik yang seringkali digunakan paling banyak diturunkan dari kelompok mikroorganisme *Actinomycetes* dan jamur (Smith, 2009).

Antibiotik adalah agen antimikroba alami yang dapat diproduksi dari jamur maupun bakteri. Sumber terbesar mikroorganisme yang secara alami digunakan sebagai agen antibiotik adalah *Actinomycetes* pada Genus *Streptomyces* yang merupakan bakteri Gram positif dan bercabang. Bakteri jenis *Streptomyces* dapat ditemukan di tanah dan sedimen air tawar. Beberapa antibiotik yang merupakan hasil skrining dari sebagian besar isolat *Streptomyces* adalah *streptomycin*, *teracyclines*, *chloramphenicol*, *erythromycin* dan lain-lain (Ryan & George, 2004).

Kemampuan mikroorganisme dalam menghambat mikroorganisme patogen (mikroorganisme penyebab penyakit infeksi) ditentukan oleh spectrum masing-masing mikroorganisme. Spektrum adalah aktivitas dari masing-masing antibiotik yang aktif atau menggambarkan kemampuan antibiotik dalam menghambat mikroorganisme. Spektrum dari beberapa antibiotik terhadap berbagai macam bakteri patogen dapat ditampilkan pada gambar (Gambar 2). Efek bakterisida adalah antimikroba yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan dan bersifat mematikan bakteri. Efek bakteristatik adalah antimikroba yang memiliki kemampuan hanya untuk menghambat

pertumbuhan namun tidak sampai membunuh bakteri (Ryan & George, 2004).



(Ryan & George, 2004)

Gambar 2. Aktivitas spektrum antimikrobia

Spektrum antimikrobia seringkali saling bersinggungan kemampuannya dalam menghambat bakteri. Hal ini biasanya dialami oleh antimikrobia yang memiliki karakteristik penghambatan yang luas untuk setiap kelas bakteri. Beberapa antimikrobia diketahui memiliki spektrum yang sempit dalam menghambat mikroorganisme yaitu hanya

aktif menghambat satu kelompok bakteri saja sedangkan sedikit aktivitas dalam menghambat kelompok yang lain. Sebagai contoh adalah Benzil penisilin yang sangat aktif dalam menghambat banyak bakteri Gram positif dan Gram negatif yang berbentuk bulat (*coccus*) sedangkan apabila bakteri dalam bentuk batang atau basil, hanya sedikit aktivitas penghambatannya (Ryan & George, 2004).

Antibiotik yang diproduksi dari kelompok prokariot seperti bakteri dibagi menjadi lima golongan yaitu Aminoglikosida, Makrolida, Tetrasiklin, Daptomisin, dan Platensimisin. Aminoglikosida adalah antibiotik yang mengandung gula amino yang terikat dengan ikatan glikosidik yang disebut aminoglikosida. Aminoglikosida memiliki manfaat secara klinis untuk menghambat bakteri Gram negatif melalui target yaitu subunit 30S dari ribosom dan menghambat sintesis protein. Beberapa antibiotik yang termasuk dalam Aminoglikosida adalah streptomycin (dapat dihasilkan oleh *Streptomyces gireus*), kanamisin, neomisin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, spektomisin dan amikasin (Madigan dkk., 2012).

Antibiotik Makrolida adalah antibiotik yang memiliki cincin lakton yang berikatan dengan gula. Variasi dari kedua cincin lakton dan gula akan menghasilkan sebagian besar antibiotik Makrolida. Antibiotik yang tergolong dalam makrolida yang paling sering digunakan adalah eritromisin (dihasilkan oleh *Streptomyces erythreus*). Eritromisin merupakan antibiotik spektrum luas dengan target 50S subunit ribosom. Antibiotik eritromisin memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis protein. Selain eritromisin, antibiotik yang tergolong dalam makrolida antara lain: azithromisin, clarithromisin dan dirithromisin (Madigan dkk., 2012). Antibiotik Tetrasiklin adalah golongan antibiotik yang diproduksi oleh kelompok *Streptomyces*. Antibiotik yang tergolong dalam tetrasiklin merupakan antibiotik dengan spektrum luas karena mampu menghambat hampir keseluruhan bakteri Gram positif dan Gram negatif. Struktur dari antibiotik tetrasiklin adalah terdiri dari sistem cincin *naphthacene*. Antibiotik tetrasiklin menghambat sintesis protein dan mengganggu fungsi dari 30S subunit ribosom pada bakteri. Antibiotik jenis tetrasiklin banyak diaplikasikan di bidang kedokteran hewan sebagai suplemen gizi untuk unggas maupun hewan ternak (Madigan dkk., 2012).

Antibiotik Daptamisin merupakan antibiotik yang dihasilkan dari Genus *Streptomyces*. Antibiotik daptamisin banyak digunakan terutama

untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram positif yang patogen seperti pada golongan Staphylococci dan Streptococci. Daptamisin mengikat secara khusus pada membran sitoplasma bakteri, membentuk pori dan menginduksi membrane secara cepat sehingga sel bakteri akan kehilangan kemampuannya untuk mensintesis makromolekul (asam nukleat dan protein) dan berakibat pada kematian sel bakteri. Antibiotik Platensimisin adalah antibiotik yang diproduksi oleh *Streptomyces platensis*. Antibiotik jenis ini selektif dalam menghambat enzim bakteri yang berpusat pada biosintesis asam lemak sehingga mekanismenya adalah mengganggu biosintesis lipid. Platensimisin sangat efektif untuk menghambat berbagai bakteri Gram positif termasuk infeksi patogen MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) dan *vancomycin-resistant enterococci* (Madigan dkk., 2012).

2.4. Bakteri MRSA (*Methicilin-resistant Staphylococcus aureus*)

Staphylococcus aureus adalah bakteri Gram positif berbentuk kokus, koagulase positif dan termasuk dalam famili *Staphylococcaceae* (Center for Food Security-Public Health, 2016). *Staphylococcus aureus* tumbuh pada kisaran pH antara 4,2-9,3 dengan suhu optimum untuk tumbuh adalah 30-37 °C dan kadar air berkisar 0,85 Aw. *Staphylococcus aureus* adalah bakteri yang berkolonisasi di bagian kulit seperti pada lipatan kulit, dan rambut. Bakteri tersebut tidak menimbulkan infeksi jika berada di bagian kulit luar (bakteri oportunistik). Bakteri *Staphylococcus aureus* akan menimbulkan infeksi jika menyerang kulit pada jaringan yang lebih dalam dan mampu menyebabkan pula respon local atau sistemik seperti penyakit septicemia. Adanya infeksi oleh bakteri tersebut maka penggunaan antibiotik penisilin mulai di kembangkan untuk mengendalikan infeksi. Namun, adanya resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik penisilin mulai dikaji hingga perkembangan resistensinya terhadap antibiotik methicillin yang sampai saat ini juga masih terus dikembangkan antibiotiknya. Bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah menjadi resisten terhadap antibiotik disebut dengan bakteri MRSA (*Methicilin-resistant Staphylococcus aureus*) (Royal College of Nursing, 2005).

Staphylococcus aureus telah menunjukkan kemampuan untuk resisten terhadap antibiotik selama 40 tahun terakhir. Bakteri ini mulai

resistensi terhadap *methicillin* sehingga disebut dengan MRSA (*Methicilin-resistant Staphylococcus aureus*). MRSA semakin mewabah khususnya di rumah sakit dikarenakan akibat dari paparan antibiotik, atau paparan dari organisme yang terinfeksi melalui kontak langsung dengan penderita infeksi MRSA. Infeksi serius yang ditimbulkan menyebabkan adanya pengembangan antibiotik-antibiotik baru yang memiliki efektifitas dalam mengatasi MRSA (Royal College of Nursing, 2005).

MRSA merupakan strain bakteri *Staphylococcus aureus* yang memiliki gen yang membuat bakteri tersebut resisten terhadap keseluruhan antibiotik beta-laktam. Bakteri MRSA adalah bakteri patogen nosokomial yang serius dan diperlukan pengobatan yang efektif untuk mengobatinya (Center for Food Security-Public Health, 2016). Resistensi bakteri dapat terjadi karena adanya pemberian antibiotik yang tidak tepat dosisnya, tidak tepat diagnosis-nya atau tidak tepat sasaran bakteri yang diberikan antibiotik. Hal tersebut memicu bakteri memiliki mekanisme pertahanan untuk menghindari dari antibiotik dengan melakukan mutasi pada sisi aktif ataupun pada sisi pengikatan. Bakteri MRSA akan membentuk protein trans membran yaitu protein efluks dan plasmid yang mengkode gen resisten terhadap antibiotik (Satari, 2007).

MRSA terbentuk karena adanya substitusi pada gen yang mengkode PBP2 dan berubah menjadi PBP2a sehingga reseptor sisi aktif dari antibiotik beta-laktam tidak dikenali. MRSA membawa gen *mecA* atau MECC yang merupakan gen pengkode untuk protein pengikat penicillin PBP2a yang menginterferensi efek antibiotik beta-laktam pada dinding sel sehingga bakteri ini menjadi resisten terhadap antibiotik beta-laktam termasuk penisilin sintetik seperti *methicillin* (Center for Food Security-Public Health, 2016; Satari, 2007).

2.5. Mekanisme Kerja Antibiotik

Sebelum membahas mekanisme kerja antimikroba, maka diperlukan pemahaman mengenai karakteristik ideal dari agen antimikroba. Terdapat enam kategori karakteristik yang dapat digolongkan sebagai agen antimikroba yaitu: membunuh atau menghambat pertumbuhan patogen, tidak menyebabkan kerusakan pada inang, tidak menyebabkan alergi pada inang, tetap stabil ketika disimpan dalam bentuk padat atau cair, tetap berada di dalam jaringan tertentu pada tubuh dalam waktu yang lama agar efektif dan mampu

membunuh patogen sebelum bermutasi atau menjadi resisten terhadap antimikrobia (Engelkirk & Janet, 2011). Antibiotik bekerja secara spesifik dan memiliki target utama yaitu fungsi seluler dari sel patogen sehingga penghambatan pertumbuhan merupakan prinsip dasar dalam kinerja antibiotik. Secara umum, antibiotik bekerja melalui lima mekanisme yaitu: penghambatan replikasi DNA sel, penghambatan sintesis RNA sel, penghambatan sintesis dinding sel dan penghambatan sintesis protein (Gambar 3.) (Procópio dkk., 2012).

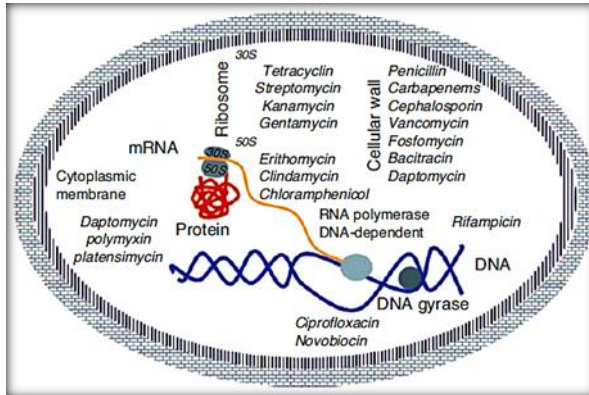
Berdasarkan gambar 3, *Ciprofloxacin* adalah salah satu antibiotik yang menghambat replikasi DNA sel patogen. DNA *gyrase* (*topoisomerase*) adalah enzim yang mengontrol dari pembentukan DNA melalui katalis pola replikasi dan pengikatan DNA. Reaksi enzimatik ini sangat penting bagi sintesis DNA dan transkripsi mRNA oleh bakteri mikroorganisme patogen. Adanya kompleks-kuinolon topoisomerase pada antibiotik dapat menyebabkan kematian mikroorganisme karena bersifat menghambat replikasi DNA (Procópio dkk., 2012).

Antibiotik *Rifampicin* merupakan salah satu antibiotik yang mampu menghambat sintesis RNA sel patogen. Polimerasi DNA-RNA adalah mekanisme yang bertanggung jawab pada proses transkripsi dan regulator utama ekspresi gen di prokariot. Proses enzimatik sintesis RNA tersebut sangat penting bagi pertumbuhan sel, sehingga menjadi salah satu target utama antibiotik. Antibiotik *Rifampicin* mampu memisahkan bagian yang aktif melakukan transkripsi sehingga antibiotik tersebut mampu menghambat inisiasi transkripsi dan memblokir jalur rantai pertumbuhan rantai ribonukleatida (Procópio dkk., 2012).

Dinding sel bakteri terdiri dari peptidoglikan yang memiliki kemampuan dalam mempertahankan tekanan osmotik dan untuk bertahan hidup di lingkungan yang beragam. Salah satu mekanisme kerja dari antibiotik penisilin adalah menghambat sintesis dinding sel bakteri. Antibiotik bertindak dengan cara mencegah sintesis β -lactam dan polimerisasi enzim glikan terhadap dinding sel bakteri sebagai target untuk mekanisme penghambatan (Procópio dkk., 2012).

Proses translasi mRNA terjadi pada tiga fase tahapan, yaitu inisiasi, elongasi dan terminasi yang melibatkan komponen ribosom sitoplasma dan komponen lainnya. Antibiotik memiliki target pada dua subunit ribosom (50S dan 30S) yang bertindak dalam mencegah sintesis protein yang berlangsung pada ribosom bakteri. Antibiotik tetracycline

bertindak dalam memblokir aksi sintesis protein pada ribosom subunit 30S melalui aminoacyl tRNA-ribosom sehingga proses penghambatan antibiotik terhadap sintesis protein dapat terjadi (Procópio dkk., 2012).



(Procópio dkk., 2012)

Gambar 3. Representasi skematik target antibiotik pada sel