

AKTIVITAS ANTIBAKTERI FILTRAT *Streptomyces* sp. KCM2 TERHADAP MULTIDRUG RESISTANT *Acinetobacter baumannii* SECARA IN VITRO**IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF *Streptomyces* sp. KCM2 FILTRATE AGAINST MULTIDRUG RESISTANT *Acinetobacter baumannii*****NI KADEK LOSIANI*, RETNO KAWURI, A. A. KETUT DARMADI**

Program Studi Biologi FMIPA Udayana, Kampus Bukit Jimbaran – Bali

*Email: Losi_potter@yahoo.co.id

Naskah diterima 21 Juni 2016, Naskah disetujui 17 April 2017

INTISARI

Acinetobacter baumannii merupakan salah satu patogen yang sudah mengarah ke *multidrug resistant* (MDR-A *baumannii*). Patogen ini sering menjadi penyebab wabah infeksi pada pasien yang mendapat perawatan di ruang rawat intensif di rumah sakit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap pertumbuhan MDR-A *baumannii* secara *in vitro*. Isolat *Streptomyces* sp. KCM2 telah diisolasi pada rizosfer tanaman kunyit putih (*Curcuma mangga* Val.) (Losiani *et al.*, 2016). Isolat MDR-A. *baumannii* diperoleh dari *stock culture* Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Sanglah Denpasar. Uji antibakteri dan uji MIC filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap pertumbuhan MDR-A. *baumannii* menggunakan metode sumur difusi. Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan data diameter zona hambat uji MIC dianalisis dengan Analysis of Variance (ANOVA) kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan Multiple Range Test taraf signifikansi 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 mampu menghambat dengan diameter zona hambat sebesar 23,44 mm dan MIC filtratnya adalah 4% (v/v) dengan diameter zona hambat 8,77 mm.

Kata kunci: Antibakteri, filtrat Streptomyces sp. KCM2, MDR-Acinetobacter baumannii

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is one of the pathogen which leads to multidrug resistant (MDR-A *baumannii*). This pathogen is often causing outbreaks of infections to the patients which are receiving treatment in the intensive care unit in hospital. This study aims to find out the antibacterial activity and the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of *Streptomyces* sp. KCM2 filtrate in inhibiting the growth of MDR-A *baumannii*. *Streptomyces* sp. KCM2 isolates was isolated in rhizosphere of white turmeric (*Curcuma mango* Val.) (Losiani *et al.*, 2016). MDR-A. *baumannii* isolates were obtained from stock culture in Clinical Microbiology Laboratory Sanglah Hospital in Denpasar. The antibacterial and the MIC test of *Streptomyces* sp. KCM2 filtrate was using the wells diffusion method. The research design was used Completely Randomized Design (CRD) and the inhibitory zone diameter data of MIC test were analyzed by Analysis of Variance (ANOVA), and then continued by Duncan Multiple Range Test in significance level 5%. The results of this study showed that the *Streptomyces* sp. KCM2 filtrate was able inhibiting with diameter zone of 23,44 mm and MIC of filtrate was 4% (v/v) with inhibition zone diameter of 8.77 mm.

Keywords: Antibacterial, Streptomyces sp. KCM2 filtrate, MDR-Acinetobacter baumannii

PENDAHULUAN

Antibiotik pertama kali digunakan untuk mengobati infeksi serius pada tahun 1940-an. Sejak tahun itulah antibiotik menjadi penyelamat jutaan nyawa, namun selama 70 tahun terakhir bakteri telah menunjukkan kemampuan untuk menjadi resisten terhadap setiap antibiotik yang telah dikembangkan (Saga and Yamaguchi, 2009). Bakteri resisten merupakan bakteri yang

tidak dapat dikendalikan atau dibunuh dengan antibiotik karena bakteri tersebut terus menerus mengalami perubahan antigenik untuk melawan kekebalan tubuh pasien dan terapi antibiotik. Salah satu bakteri patogen yang resisten terhadap beberapa antibiotik adalah *Acinetobacter baumannii* (Bou *et al.*, 2000).

Bakteri *A. baumannii* resisten diakui sebagai salah satu bakteri aerobik golongan Gram negatif yang tahan terhadap beberapa antibiotik yaitu ampicillin, ceftazi-

dime, meropenem, levofloxacin, amikacin, dan trimethoprim-sulfamethoxazole (Cucuwaningsih *et al.*, 2015). Bakteri *A. baumannii* resisten ini diketahui memiliki spektrum klinis yang luas seperti bakteremia, pneumonia, meningitis, infeksi saluran kemih, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi aliran darah, endokarditis, abses intra abdominal, dan infeksi luka operasi (Howard *et al.*, 2010). Munoz and Weinstein (2008), mengatakan bahwa *A. baumannii* menjadi perhatian utama karena sudah mengarah ke *Multidrug Resistant A. baumannii* (MDR-A. *baumannii*).

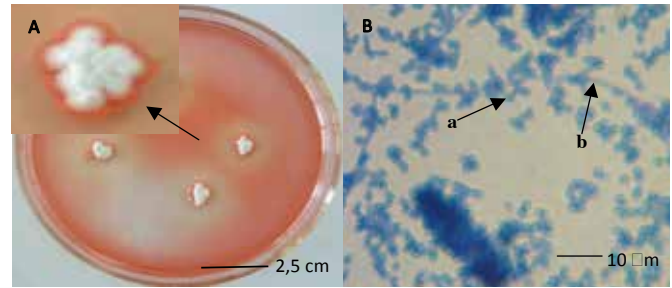
Antibiotik memiliki sifat intrinsik yang tidak bergantung pada ukuran dan jumlah materinya, oleh karena itu resistensi terhadap mikroba target dapat muncul sehingga antibiotik ini tidak lagi efektif untuk pengobatan (Saga and Yamaguchi, 2009). Berkaitan dengan hal tersebut, maka perlu dilakukan penemuan-penemuan antibiotik baru baik secara sintesis kimia, biokimia, atau melalui isolat mikroba baru (Chopra *et al.*, 2002). Isolasi antibiotik sebelumnya sudah banyak dilakukan pada galur-galur mikroba dan sudah banyak diujikan pada beberapa bakteri patogen. Potensi besar penghasil antibiotik salah satunya dimiliki oleh bakteri *Streptomyces* sp. Bakteri *Streptomyces* berkontribusi dalam memproduksi antibiotik sebanyak 70%, sedangkan sisanya sekitar 20% dihasilkan oleh jamur, dan 10% dihasilkan oleh bakteri lain (Omura *et al.*, 2001). Senyawa bioaktif metabolit sekunder yang dapat dihasilkan oleh *Streptomyces* sp. adalah antijamur, antivirus, antitumoral, antihipertensi, immunosupresan, dan antibiotik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap pertumbuhan MDR-A *baumannii* secara *in vitro*.

MATERI DAN METODE

Isolat *Streptomyces* sp. KCM2 telah diisolasi oleh Losiani *et al.* (2016) (Gambar 1) pada rizosfer tanaman kunyit putih (*Curcuma mangga* Val.). Isolat *Multidrug Resistant Acinetobacter baumannii* (MDR-A. *baumannii*) yang resisten terhadap 12 jenis antibiotik yaitu antibiotik ampicillin, cefazolin, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam, amikacin, gentamisin, ciprofloxacin, nitrofurantoin, Ampicillin/sulbaktam, piperasillin/tazobaktam, dan trimethoprim/sulfamethoxazole, diperoleh dari *stock culture* Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Sanglah. Uji antibakteri dan penentuan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap MDR-A. *Baumannii* secara *in vitro* dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana.

Koloni *Streptomyces* sp. KCM2 usia 5 hari yang ditanam pada media YMA/ISP₄ diambil dengan menggunakan *cork borer* ukuran 5 mm kemudian dipindahkan ke media YMB (*Yeast Malt Broth*) sebanyak 100 mL.



Gambar 1. (A) Koloni *Streptomyces* sp. KCM2 usia 5 hari pada media YMA/ISP₄ dan (B) Struktur mikroskopis (a. konidia dan b. hifa). Perbesaran 1.000 x dengan Mikroskop Cahaya (merk: Yazumi) (Losiani *et al.*, 2016)

Kultur *Streptomyces* sp. diinkubasi selama 14 hari pada *shaker* berbalasan dengan kecepatan 70 rpm. Selanjutnya di sentrifugasi dengan kecepatan 11.000 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan bagian supernatan dan pelet. Kultur disaring dengan menggunakan kertas saring ukuran 0,45 μm untuk mendapatkan filtratnya dan bagian residunya dibuang (Ramazani *et al.*, 2013).

Filtrat yang diperoleh selanjutnya dipartisi yaitu dengan memasukkan filtrat sebanyak 100 mL ke dalam labu pemisah ukuran 250 mL dan ditambahkan pelarut n-butanol sebanyak 100 mL sehingga perbandingannya 1:1 (v/v). Kedua larutan tersebut dihomogenkan dan didiamkan selama 24 jam hingga fase air dan fase n-butanol terpisah. Masing – masing fase tersebut dipisahkan dengan menggunakan corong pemisah dan dievaporasi menggunakan mesin evaporator dan pada suhu 40°C hingga konsentrasi menjadi sebanyak ± 10 mL. Hasil tersebut selanjutnya diuji secara *in vitro* terhadap MDR-A. *baumannii* dengan metode sumur difusi (Kawuri, 2012).

Uji aktivitas antibakteri filtrat dilakukan dengan memasukkan suspensi MDR-A. *baumannii* usia 24 jam dengan kerapatan 1 x 10⁸ sel/mL ke dalam cawan Petri sebanyak 200 μL dan dituangkan media NA sebanyak 10 mL lalu dihomogenkan dan dibiarkan hingga memadat. Setelah media memadat, pada bagian tengah media dibuat sumur difusi dengan *cork borer* ukuran 5 mm. Selanjutnya, filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 yang diisolasi pada fase air dan fase n-butanol dimasukkan sebanyak 20 μL ke dalam sumur difusi tersebut, kemudian diinkubasi selama 24 - 48 jam pada suhu 28°C. Setelah inkubasi, diameter zona hambat yang dihasilkan oleh filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 diukur.

Uji MIC dilakukan dengan menggunakan metode sumur difusi dengan beberapa persentase filtrat (v/v) yaitu 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, dan n-butanol sebagai kontrol negatif serta antibiotik tigesiklin sebagai kontrol positif yang memiliki MIC 1 μg/mL (b/v). Antibiotik tigesiklin digunakan sebagai kontrol positif karena MDR-A. *Baumannii* yang diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Sanglah masih sensitif terhadap antibiotik tersebut.

Masing-masing konsentrasi filtrat dibuat dalam 3 kali ulangan dan diinkubasi pada suhu 28°C selama 24 - 48 jam. Zona hambat yang terbentuk diamati dan diukur. Selanjutnya persentase filtrat terendah yaitu 10% yang masih mampu menghambat diturunkan lagi persentase filtratnya hingga 1%.

Pengolahan data dilakukan secara kuantitatif yaitu dengan menghitung zona hambat yang terbentuk dari uji MIC filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap MDR-*A. baumannii* dengan menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji *Duncan Multiple Range Test* taraf signifikansi 5% karena hasil ANOVA menunjukkan hasil yang signifikan.

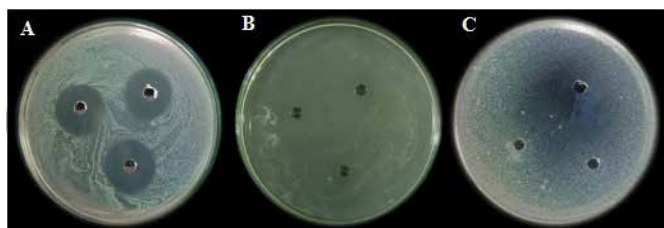
HASIL

Filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 yang terisolasi pada hari inkubasi ke-14 pada media YMB (*Yeast Malt Broth*) berwarna kuning kecoklatan (Gambar 2).



Gambar 2. Filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 pada fase n-butanol

Hasil uji aktifitas filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap MDR-*A. baumannii* menunjukkan bahwa filtrat yang mampu menghambat bakteri uji adalah filtrat pada fase n-butanol dengan diameter zona hambat sebesar 23,44 mm, sedangkan pada fase air tidak menghasilkan hambatan (Gambar 3). Setelah diuji, diketahui bahwa MIC filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap pertumbuhan MDR-*A. baumannii* adalah 4% (v/v) dengan diameter hambat 8,77 mm (Tabel 1).



Gambar 3. (A) Daya hambat filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 pada fase n-butanol; (B) Daya hambat filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 pada fase air; dan (C) Kontrol n-butanol

Tabel 1. Hasil uji MIC filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 dengan konsentrasi 100%-1% (v/v) terhadap multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*

Konsentrasi Filtrat	Diameter Zona Hambat (mm)
100%	23,44 ± 0,12 ^j
90%	23,24 ± 0,38 ^j
80%	23,05 ± 0,17 ^j
70%	21,00 ± 0,30 ⁱ
60%	20,49 ± 0,04 ^h
50%	19,02 ± 0,29 ^g
40%	17,98 ± 0,72 ^f
30%	16,86 ± 0,17 ^e
20%	12,19 ± 0,33 ^d
10%	10,44 ± 0,38 ^c
9%	10,38 ± 0,34 ^c
8%	10,16 ± 0,28 ^c
7%	9,99 ± 0,08 ^c
6%	9,72 ± 0,42 ^c
5%	9,66 ± 0,70 ^c
4%	8,77 ± 0,69 ^b
3%	0,00 ± 0,00 ^a
2%	0,00 ± 0,00 ^a
1%	0,00 ± 0,00 ^a
Kontrol + (Tigecycline MIC 1 µg/mL)	21,91 ± 0,38 ⁱ
Kontrol - (n-butanol)	0,00 ± 0,00 ^a

Keterangan: Nilai-nilai pada tabel merupakan rata-rata dari tiga kali ulangan ± standar deviasi. Nilai yang diikuti oleh huruf yang sama pada suatu kolom merupakan nilai rata-rata yang tidak berbeda nyata ($P > 0,05$) berdasarkan uji *Duncan Multiple Range Test* taraf signifikansi 5%.

PEMBAHASAN

Filtrat pada fase n-butanol mampu membentuk zona hambat dikarenakan senyawa bioaktif yang dihasilkan oleh *Streptomyces* sp. KCM2 terikat pada pelarut n-butanol yang bersifat semipolar. Apabila dibandingkan dengan kontrol n-butanol yang tidak menghambat, maka daya hambat yang terbentuk pada fase n-butanol disebabkan oleh senyawa bioaktif yang dihasilkan oleh *Streptomyces* sp. KCM2 bukan disebabkan oleh n-butanol. Hal tersebut didukung oleh pernyataan Bouras *et al.* (2013), bahwa pelarut n-butanol merupakan pelarut organik yang paling baik untuk isolasi antibiotik. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kemampuan menghambat filtrat *Streptomyces* sp. PP14 terhadap *B. subtilis* ATCC 6633 dan *Mucor ramannianus* NRRL 1829 paling besar dihasilkan oleh filtrat pada pelarut n-butanol dibandingkan dengan etil asetat dan diklorometan.

Selanjutnya untuk mengisolasi antibiotik dari *Streptomyces* sp. perlu memperhatikan waktu inkubasi karena hal tersebut berkaitan dengan produksi metabolit sekunder terutama aktivitas antimikrobanya. Waktu inkubasi yang digunakan untuk mengisolasi Filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 adalah 14 hari. Mengacu pada pene-

litian Ramazani *et al.* (2013), bahwa filtrat *Streptomyces* sp. yang diinkubasi selama 14 hari mampu menghambat pertumbuhan *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Penelitian lain dilakukan oleh Lertcanawanichakul *et al.* (2015), menyatakan bahwa *Streptomyces lydicus* A2 mampu menghambat pertumbuhan *S. aureus*, *B. subtilis* dan *S. typhimurium* dengan filtrat yang diinkubasi selama 12 hari.

Menurut Lertcanawanichakul *et al.* (2015), beberapa metabolit sekunder disintesis tidak pada waktu yang sama dan tidak pada semua waktu inkubasi, walaupun saat inkubasi diberi kondisi yang sama. Oleh karena itu, senyawa bioaktif dapat diisolasi pada waktu inkubasi yang beragam. Seperti pada penelitian Bouras *et al.* (2013), bahwa filtrat *Streptomyces* sp. PP14 yang diinkubasi selama 10 hari juga mampu menghambat beberapa bakteri Gram positif, bakteri Gram negatif, yeast, dan beberapa fungi. Selain itu, Susilowati dkk. (2007), melaporkan bahwa *Streptomyces* sp. A3.5 yang diinkubasi selama 3 hari mampu menghambat *Burkholderia pseudomallei* 0205 dan setelah 3 hari ternyata kemampuan filtrat mengalami penurunan. Namun *Streptomyces* F6.1 yang diinkubasi selama 4 hari mampu menghambat *E. coli* K1.1.

Kemampuan menghambat yang ditunjukkan oleh *Streptomyces* sp. KCM2 menandakan adanya senyawa bioaktif yang dihasilkan. Akintunde (2014), dalam penelitiannya mengatakan bahwa, 2 senyawa bioaktif yang belum diketahui jenisnya telah terdeteksi pada filtrat *Streptomyces* sp. COUK1 yang memiliki daya hambat terhadap *E. coli*, *Micrococcus luteus*, dan *Rhodococcus erythropolis*. Barrios-Gonzalez *et al.* (2003), melaporkan bahwa *Streptomyces* spp. merupakan bakteri yang mampu memproduksi antibiotik berpotensi tinggi untuk menghambat patogen. Beberapa antibiotik yang dihasilkan diantaranya; cephamycin, chloramphenicol, kanamycin, tetracycline, spectinomycin, streptomycin, clavulanic acid, dan monensin. Naeimpoor and Mavituna (2000), menyatakan bahwa salah satu spesies dari genus *Streptomyces* yaitu *S. coelicolor* A3(2) menghasilkan undecylprodigiosin dan actinorhodin. Williamson *et al.* (2006), menjelaskan bahwa kedua senyawa bioaktif tersebut merupakan antibiotik yang berpigmen merah dan biru yang bersifat antimikroba, immunosupresif, dan antikanker.

Salah satu antibiotik yaitu monensin yang terisolasi dari *S. cinnamomensis* mampu menghambat pertumbuhan beberapa bakteri Gram positif yaitu genus *Micrococcus*, *Bacillus*, dan *Staphylococcus* (Lowicki and Huczynski, 2013). Penelitian lain yang dilakukan oleh Mathur *et al.* (2015), melaporkan adanya senyawa antibiotik pada 3 isolat yang diisolasi dari sampel tanah di Jaipur, Rajasthan, India. *Streptomyces* sp. A1 (rifampin) mampu menghambat pertumbuhan *E. coli* ATCC 8739, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *Proteus vulgaris* ATCC 13315, *K. pneumoniae* ATCC 10031, dan *B. subtilis* ATCC 6633. *Streptomyces* sp. A2 (capreomycin A dan B) mampu

menghambat pertumbuhan *E. coli* ATCC 8739, *P. aeruginosa* ATCC 9027, dan *P. vulgaris* ATCC 13315, sedangkan *Streptomyces* sp. A3 (clavulanic acid) mampu menghambat pertumbuhan *E. coli* ATCC 8739, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *S. aureus* ATCC 6538, *Aspergillus niger* ATCC 16404, dan *C. albicans* ATCC 10231.

Tabel 1 menunjukkan hasil dari uji *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) filtrat *Streptomyces* sp. KCM2. Konsentrasi filtrat diturunkan dari 100% hingga 10%. Ternyata filtrat pada konsentrasi 10% mampu menghambat sehingga konsentrasi diturunkan kembali hingga 1%. Setelah diuji, diketahui bahwa MIC filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 terhadap pertumbuhan MDR-A. *baumannii* adalah 4% (v/v) dengan diameter hambat 8,77 mm.

Sari (2013), Mengatakan bahwa semakin rendah konsentrasi filtrat yang mampu menghambat, maka semakin tinggi aktivitas menghambat yang dimiliki oleh filtrat tersebut. Hal ini sesuai dengan pernyataan Jawetz *et al.* (1996), bahwa nilai MIC filtrat berbanding terbalik dengan sensitifitas mikroba yang diuji. Hasil uji ANOVA menunjukkan nilai $P < 0,05$ (berbeda nyata). Hal ini menunjukkan bahwa filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 berpengaruh terhadap pertumbuhan MDR- *A. baumannii*.

MIC tigesiklin (kontrol +) memiliki zona hambat terhadap MDR-A. *baumannii* sebesar 21,91 mm, dan MIC filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 mampu menghasilkan zona hambat sebesar 8,77 mm. Hal ini menunjukkan tigesiklin jauh bersifat lebih bakterisida karena antibiotik tersebut sudah dalam bentuk senyawa tunggal (Herawati, 2011), dibandingkan dengan filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 yang masih mengandung senyawa campuran. MIC suatu filtrat dapat berbeda-beda atau sama terhadap beberapa patogen. Seperti halnya Sadhasivam *et al.* (2012), pada hasil penelitiannya menunjukkan perbedaan MIC dari senyawa bioaktif (AUNPs) yang diisolasi dari *S. hygrosopicus* terhadap beberapa patogen yaitu *B. subtilis* KACC 14394 (64 µg/mL), *S. aureus* KACC 13236 (32 µg/mL), *Enterococcus faecalis* KACC 13807 (256 µg/mL), *Staphylococcus epidermidis* KACC 13234 (128 µg/mL), *E. coli* KACC 10005 (32 µg/mL), dan *S. typhimurium* KACC 10763 (32 µg/mL). Sementara itu, Balachandran *et al.* (2014), melaporkan MIC dari senyawa 2,3-dihidroksi-9,10-antrakuinon yang diisolasi dari *Streptomyces galbus* (ERINLG-127) terhadap beberapa bakteri semuanya adalah 12,5 µg/mL. Bakteri yang diuji diantaranya Gram negatif (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* dan *S. typhimurium*) dan bakteri klinis (*K. pneumoniae* (ESBL-3971), *K. pneumoniae* (ESBL-3894) dan *S. aureus* (MRSA)).

SIMPULAN

Filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 mampu menghambat pertumbuhan MDR-A. *baumannii* dengan besar zona hambat 23,44 mm. *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) dari filtrat *Streptomyces* sp. KCM2 dalam menghambat MDR-A. *baumannii* adalah 4% (v/v) yaitu sebesar 8,77 mm.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis berterimakasih kepada Dr. Dra. Retno Kawuri, M.Phil. dan Dr. Drs. A. A. Ketut Darmadi, M.Si yang telah mengarahkan dan membimbing serta Dr. Drs. Ida Bagus Gede Darmayasa, M.Si., Dr. Ni Luh Suriani, S.Si., M.Si., dan Dr. Dra. Meitini W. Proborini, M.Sc. telah memberikan saran dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan.

KEPUSTAKAAN

- Akintunde, O. G. 2014. Production of an Antibiotic-like Activity by *Streptomyces* sp. COUK1 under Different Growth Conditions. (Thesis).
- Balachandran, C., Y. Arun, V. Duraipandiyam, S. Ignacimuthu, K. Balakrishna, and N. A. Al-Dhabi. 2014. Antimicrobial and Cytotoxicity Properties of 2,3-Dihydroxy-9,10-Anthraquinone Isolated from *Streptomyces galbus* (ERINLG-127). *Appl. Biochem. Biotechnol.* 172:3513–3528.
- Barrios-Gonzalez, J., F. J. Fernandez, and A. Tomasini. 2003. Microbial Secondary Metabolites Production and Strain Improvement. *Indian Journal of Biotechnology* 2:322-333.
- Bou, G., G. Cervero, M. A. Dominguez, C. Quereda, and J. Martinez-Beltran. 2000. Characterization of a Nosocomial Outbreak Caused by a Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Strain with a Carbapenem-hydrolyzing Enzyme: High-Level Carbapenem Resistant in *A. baumannii* is not Due Solely to the Presence of Beta-lactamases. *J. of Clin. Microbiol.* 38:3299–3305.
- Bouras, N., A. Meklat, O. Toumatia, S. Mokrane, m. D. Holzt, S. E. Strelkov, and N. Sabaoul. 2013. Bioactive Potential of a New Strain of *Streptomyces* sp. PP14 Isolated from Canadian Soil. *African Journal of Microbiology Research* 7(25):3199-3208.
- Chopra, I., L. Hesse, and A. J. O'Neil. 2002. Exploiting Current Understanding of Antibiotic Action for Discovery of New Drugs. *J. of App. Microbiol. Symp. Suppl.* 92:4–15.
- Cucuwaningsih, V. Wiwing, and N. P. H. Lugito. 2015. Antimicrobial Susceptibility of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Teaching Hospital: A Two-Year Observation. *Open Journal of Medical Microbiology* 5:85-89.
- Herawati, F. 2011. *Tigesiklin : Antibiotik Glisiklin Pertama*. *Medikamen* (16). ISSN 1411-8750.
- Howard, A., M. O. Donoghue, A. Feeney, and R. D. Sleator. 2010. *Acinetobacter baumannii*: an Emerging Opportunistic Pathogen. *Virulence* 3:243-250.
- Jawetz, E., J. L. Melnick dan E. A. Adelberg. 1996. *Mikrobiologi Kedokteran*. Cetakan Pertama. Edisi ke-20. Penerjemah: Dr. Edi Nugroho dan R.F. Maulang. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Kawuri, R. 2012. Pemanfaatan *Streptomyces thermocarboxydus* untuk Mengendalikan Penyakit Busuk Daun Pada Lidah Buaya (*Alloe barbadensis* Mill.) di Bali. (Disertasi). Universitas Udayana, Bali.
- Lertcanawanichakul, M., K. Pondet, and J. Kwantep. 2015. In Vitro Antimicrobial and Antioxidant Activities of Bioactive Compounds (Secondary Metabolites) Extracted from *Streptomyces lydicus* A2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 5(02):017-021.
- Losiani, N. K., R. Kawuri, A. A. K. Darmadi. 2016. Potential of *Streptomyces* sp. on Plants Zingiberaceae Rhizosphere in Inhibiting Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Proceeding and Enchancing Academic Collaboration Throught ASEA-UNINET Scientific Meeting. ASEAN European Academic University Network and Udayana University, Bali.* 15 Februari 2016. hal. 176-182.
- Lowicki, D. and A. Huczyski. 2013. Structure and Antimicrobial Properties of Monensin A and its Derivatives: Summary of the Achievements. *Biomed Research International* 1-14.
- Mathur, N., A. Paliwal, P. Sharma, and P. Bhatnagar. 2015. Characterization of Antimicrobial Compounds from *Streptomyces* Isolates. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 7(4):1-10.
- Munoz, L. S., and R. A. Weinstein. 2008. *Acinetobacter* Infection. *New England Journal of Medicine* 358:1271-1288.
- Naeimpoor, F. and F. Mavituna. 2000. Metabolic Flux Analysis in *Streptomyces coelicolor* under Various Nutrient Limitations. *Metabol. Eng.* 2(2):140–148.
- Omura, S., H. Ikeda, and J. Ishikawa. 2001. Genome Sequence of an Industrial Microorganism *Streptomyces avermitilis*: Deducing the Ability of Producing Secondary Metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98(122):15–20.
- Ramazani, A., S. Moradi, R. Sorouri, S. Javani1 and M. Garshasbi. 2013. Screening for Antibacterial Activity of *Streptomyces* Species Isolated from Zanjan Province, Iran. *IJPCBS.* 3(2):342-349.
- Sadhasivam, S. P. Shanmugam, M. Veerapandian, R. Subbiah, and K. Yun. 2012. Biogenic Synthesis of Multidimensional Gold Nanoparticles Assisted by *Streptomyces hygroscopicus* and its Electrochemical and Antibacterial Properties. *Biometals.* 25:351–360.
- Saga, T. and K. Yamaguchi. 2009. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria. *J. M. A. J.* 52(2):15-21.
- Sari, D. M. 2013. *Skrining dan Isolasi Senyawa Aktif Antibakteri dari Isolat Aktinomisetes Indigenus Indonesia*. (Skripsi).
- Susilowati, D. N., D. Ratih, Hastuti, dan E. Yuniarti. 2007. Isolasi dan Karakterisasi Aktinomisetes Penghasil Antibakteri Enteropatogen *Escherichia coli* K1.1, *Pseudomonas pseudomallei* 02 05, dan *Listeria monocytogenes* 5407. *AgroBiogen.* 3(1):15-23
- Williamson, N. R., P. C. Fineran, F. J. Leeper, and G. P. C. Salmond. 2006. The Biosynthesis and Regulation of Bacterial Prodiginines. *Nat. Rev. Microbiol.* 4(12):887–899.