JURNAL FARMASIMED (JFM)
E-ISSN: 2655-0814
https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM

Potensi Aktivitas Antibakteri Bakteri Endofit terhadap Bakteri Patogen Manusia: Review Artikel

Antibacterial Activity of Endophytic Bacteria against Human Pathogenic Bacteria: Article Review

Helmi Andriyani[1], Asih Triastuti[2*], Qori Fadillah[3]

[1,2] *Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia*
[3] *Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia*
Email: asih.triastuti@uii.ac.id

Abstrak

Bakteri endofit merupakan mikroorganisme yang hidup di dalam jaringan tanaman tanpa menyebabkan gejala penyakit pada inangnya. Dalam satu dekade terakhir, bakteri endofit mendapat perhatian besar sebagai sumber senyawa bioaktif baru, khususnya senyawa antibakteri yang berpotensi mengatasi resistensi antimikroba. Tinjauan sistematis ini menganalisis lebih dari 200 artikel jurnal internasional dan nasional yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir (2014–2024) mengenai potensi aktivitas antibakteri bakteri endofit terhadap bakteri patogen manusia. Tinjauan sistematis ini dilakukan berdasarkan panduan PRISMA, yang mana pencarian literatur dilakukan pada bulan April 2026 menggunakan basis data elektronik utama: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Science Direct, dan portal jurnal nasional SINTA. Hasil review menunjukkan bahwa bakteri endofit dari genera *Bacillus, Streptomyces, Pseudomonas, Arthrobacter, Pseudarthrobacter, Serratia,* dan *Enterobacter* paling banyak dilaporkan menghasilkan senyawa antibakteri aktif. Isolat endofit dari tanaman obat terbukti lebih potensial dibandingkan tanaman non-obat. Senyawa yang dihasilkan meliputi lipopeptida (surfaktin, iturin, fengisisin), terpenoid, alkaloid, poliketida, peptida siklik, dan senyawa organik volatil (VOC). Bakteri patogen manusia yang paling sering menjadi target uji meliputi Staphylococcus aureus (termasuk MRSA), *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae,* dan *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat. Mekanisme penghambatan berlangsung melalui perusakan membran sel, penghambatan sintesis dinding sel, dan interferensi dengan metabolisme nukleotida. Temuan ini menegaskan bahwa bakteri endofit merupakan sumber yang menjanjikan untuk pengembangan antibiotik generasi baru dalam menghadapi krisis resistensi antimikroba global.

Kata kunci: Bakteri Endofit; Aktivitas Antibakteri; Patogen Manusia; Resistensi Antimikroba; Metabolit Sekunder

Abstract

Endophytic bacteria are microorganisms residing within plant tissues without causing apparent disease symptoms on their host. Over the past decade, endophytic bacteria have gained considerable attention as sources of novel bioactive compounds, particularly antibacterial agents with the potential to combat antimicrobial resistance. This systematic review analyzes more than 200 international and national journal articles published over the last ten years (2014–2024) concerning the antibacterial activity of endophytic bacteria against human pathogenic bacteria. A systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines, with the literature search performed in April 2026 using the following major electronic databases: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, and the Indonesian national journal portal, SINTA. Results demonstrate that endophytic bacteria from the genera Bacillus, Streptomyces, Pseudomonas, Arthrobacter, Pseudarthrobacter, Serratia, and Enterobacter are most frequently reported as producers of active antibacterial compounds. Endophytic isolates from medicinal plants consistently show greater potency than those from non-medicinal plants. Bioactive compounds reported include lipopeptides (surfactin, iturin, fengycin), terpenoids, alkaloids, polyketides, cyclic peptides, and volatile organic compounds (VOCs). The most frequently targeted human pathogens include Staphylococcus aureus (including MRSA), Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis.

[*]Corresponding author: Asih Triastuti, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia
E-mail : asih.triastuti@uii.ac.id
Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3829
Received : August 20, 2026, Accepted: August 21, 2026, Published: October 30, 2026
Copyright: © 2026 Asih Triastuti (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Inhibitory mechanisms involve cell membrane disruption, cell wall synthesis inhibition, and nucleotide metabolism interference. These findings confirm that endophytic bacteria represent a promising reservoir for the development of next-generation antibiotics amid the global antimicrobial resistance crisis.

.

Keywords: *Endophytic Bacteria; Antibacterial Activity; Human Pathogens; Antimicrobial Resistance; Secondary Metabolites*

1. PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba (AMR) telah menjadi ancaman kesehatan global yang semakin [1]. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyebut AMR sebagai salah satu dari sepuluh ancaman terbesar bagi kesehatan manusia. Data terkini mengindikasikan bahwa infeksi bakteri resisten menyebabkan sekitar 1,27 juta kematian langsung per tahun secara global, dan diperkirakan angka ini dapat mencapai 10 juta kematian per tahun pada 2050 jika tidak ada intervensi yang memadai [2]. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak tepat di bidang medis, veteriner dan pertanian menjadi pendorong utama munculnya dan penyebaran bakteri yang resistan terhadap berbagai obat (multidrug-resistant/MDR) ([3].

Di tengah krisis AMR, penemuan antibiotik baru menjadi sangat mendesak. Namun demikian, pipeline penemuan antibiotik mengalami stagnasi sejak akhir era "keemasan" antibiotik pada tahun 1950–1970-an. Sebagian besar antibiotik yang saat ini digunakan di klinik berasal dari bakteri tanah, khususnya dari genus *Streptomyces* dan aktinobakteria lainnya. Sementara itu, pendekatan kimia sintetis dan kombinatorial menghasilkan sangat sedikit entitas kimia baru yang memiliki aktivitas klinis signifikan. Situasi ini mendorong para peneliti untuk mengeksplorasi sumber-sumber biologis yang belum banyak diteliti sebagai cadangan senyawa bioaktif baru [4].

Bakteri endofit merupakan mikroorganisme yang hidup di dalam jaringan internal tanaman tanpa menyebabkan penyakit pada inang, yang mana telah muncul sebagai salah satu sumber yang paling menjanjikan untuk penemuan antibiotik baru. Berbeda dengan bakteri tanah yang telah dieksploitasi secara intensif, bakteri endofit hidup dalam lingkungan ekologis yang unik, yakni di dalam jaringan tanaman yang sering kali mengandung berbagai senyawa bioaktif. Interaksi koevolusi jangka panjang antara endofit dan tanaman inangnya diduga mendorong diversifikasi metabolit sekunder endofit, menghasilkan senyawa-senyawa dengan struktur kimia yang unik dan mekanisme kerja yang baru [5][6].

Beberapa dekade terakhir telah menyaksikan pertumbuhan pesat dalam penelitian bakteri endofit. Bakteri endofit telah berhasil diisolasi dari berbagai jaringan tanaman mulai dari akar, batang, daun, bunga, biji, dan buah pada hampir semua jenis tanaman yang diteliti. Genera bakteri endofit yang paling umum ditemukan meliputi *Bacillus* [7], *Pseudomonas, Streptomyces, Enterobacter, Burkholderia, Serratia, Pantoea, dan Arthrobacter, meskipun genera langka dari kelas Actinobacteria seperti Nocardia, Micromonospora*, dan *Pseudonocardia* juga kerap dilaporkan dari tanaman obat [8][9]. Senyawa antibakteri yang dihasilkan bakteri endofit mencakup berbagai kelas kimia, termasuk lipopeptida, terpenoid, alkaloid, poliketida, peptida nonribosomal, dan senyawa fenol. Meskipun penelitian bakteri endofit telah berkembang pesat, hingga saat ini belum ada tinjauan sistematis komprehensif dalam bahasa Indonesia yang secara khusus membahas potensi antibakteri bakteri endofit terhadap patogen manusia dengan cakupan literatur satu dekade terakhir. Tinjauan seperti ini sangat diperlukan, terutama bagi komunitas ilmiah di Indonesia yang kaya akan keanekaragaman hayati tanaman obat tropis namun masih memiliki kapasitas eksplorasi endofit yang terbatas [10].

Artikel review ini bertujuan untuk: (1) merangkum dan menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai aktivitas antibakteri bakteri endofit terhadap patogen manusia; (2) mengidentifikasi genera bakteri endofit yang paling aktif dan jenis tanaman inang yang paling produktif; (3) mengulas kelas senyawa bioaktif yang dihasilkan beserta mekanisme kerjanya; dan (4) mengidentifikasi kesenjangan penelitian dan peluang ke depan untuk pengembangan antibiotik berbasis endofit di Indonesia.

2. METODE

2.1 Strategi Pencarian Literatur

Tinjauan sistematis ini dilakukan berdasarkan panduan PRISMA *(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pencarian literatur dilakukan pada bulan April 2026 menggunakan basis data elektronik utama: *PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Science Direct,* dan portal jurnal nasional SINTA. Periode cakupan literatur adalah Januari 2014 hingga April 2026. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi kombinasi dari*: "endophytic bacteria", "bacterial endophytes", "antibacterial activity", "anthimicrobial activity", "human pathogens", "secondary metabolites", "medicinal plants", "MDR bacteria", "bioactive compounds", "endophytic actinobacteria"*, "bakteri endofit", "aktivitas antibakteri", dan "patogen manusia". Operator Boolean AND, OR, dan NOT digunakan untuk memperluas atau menyempurnakan hasil pencarian.

2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi: (1) artikel peer-reviewed yang dipublikasikan tahun 2014–2026; (2) artikel berbahasa Inggris atau Indonesia; (3) penelitian yang mengisolasi bakteri endofit dari tanaman; (4) artikel yang melaporkan uji aktivitas antibakteri secara in vitro dan/atau in vivo terhadap patogen manusia; (5) tersedianya data kuantitatif (diameter zona hambat, MIC, atau IC50). Kriteria eksklusi: (1) studi yang hanya membahas jamur endofit atau endofit non-bakteri; (2) artikel review tanpa data eksperimental primer; (3) studi yang tidak menguji aktivitas antibakteri terhadap patogen manusia; (4) artikel dengan metodologi yang tidak jelas atau data yang tidak dapat diverifikasi; (5) laporan konferensi dan tesis/disertasi yang belum dipublikasikan.

2.3 Seleksi dan Ekstraksi Data

Seleksi artikel dilakukan dalam dua tahap: (1) skrining judul dan abstrak untuk mengeliminasi artikel yang tidak relevan; (2) penilaian teks lengkap untuk artikel yang lolos skrining awal. Duplikasi antar basis data dihilangkan menggunakan perangkat lunak manajer referensi. Data yang diekstraksi dari setiap artikel meliputi: identitas taksonomi bakteri endofit, tanaman inang beserta jaringan yang digunakan, bakteri patogen yang diuji, metode uji aktivitas antibakteri, nilai zona hambat/MIC, identifikasi senyawa bioaktif, dan mekanisme kerja yang dilaporkan. Penilaian kualitas metodologi dilakukan menggunakan adaptasi kriteria CONSORT dan STROBE untuk studi in vitro.

3. HASIL

3.1 Karakteristik dan Peran Bakteri Endofit

Bakteri endofit pertama kali didefenisikan secara formal sebagai antibakteri yang dapat diisolasi dari jaringan tanaman yang telah di sterilisasi permukaannya dan tidak menyebabkan kerusakan nyata atau gejala penyakit pada inangnya. Bakteri endofit membentuk hubungan symbiosis mutualistic dengan tanamana inang, mengkolonisasi ruang intraseluler, jaringan vascular dan bahkan sitoplasma sel tanaman. Interaksi antara bakteri endofit ini sangat menguntungkan bagi tanaman karena mendapat perlindungan terhadap patogen dan faktor lingkungan melalui produksi antimikroba sebagai mekanisme pertahanan tidak langsung dan untuk bakteri mendapat tempat tinggal serta pasokan nutrisi yang stabil [11].

Dari analisis literatur yang dikumpulkan, ditemukan bahwa bakteri endofit telah berhasil diisolasi dari lebih dari 300 spesies tanamana berbeda, mencakup tanaman obat tropis, tanaman pertanian, tanaman hutan, hingga tanaman mangrove Berdasarkan data yang dihimpun, lebih dari 80% studi yang dianalisis melaporkan adanya aktivitas antibakteri pada setidaknya beberapa isolat endofit yang diuji. Tingkat keberhasilan yang tinggi ini mengindikasikan bahwa seleksi lingkungan ekologis dalam jaringan tanaman mendorong produksi metabolit antimikroba secara optimal. Di Indonesia sendiri, penelitian endofit banyak difokuskan pada tanaman obat dan tanaman liar yang secara empiris telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Hal ini memperkuat korelasi positif antara aktivitas antimikroba tanaman inang dengan proporsi endofit antagonis di dalamnya.

3.2 Keanekaragaman Bakteri Endofit

Keanekaragaman bakteri endofit sangat dipengaruhi oleh jenis tanaman inang, bagian jaringan tanaman, serta kondisi lingkungan tempat tumbuh tanaman tersebut. Beberapa penelitian nasional dan internasional melaporkan bahwa genus *Bacillus, Pseudomonas,* dan *Streptomyces* merupakan bakteri endofit yang paling sering diisolasi dari tanaman obat dan secara konsisten menunjukkan aktivitas antimikroba yang signifikan. Analisis taksonomi dari lebih dari 200 artikel yang diulas menunjukkan bahwa genus *Bacillus* (terutama *B. subtilis, B. amyloliquefaciens, B. velezensis, B. cereus, dan B. licheniformis)* merupakan kelompok yang paling produktif menghasilkan berbagai kelas lipopeptida dan peptida nonribosomal dengan aktivitas luas terhadap bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif. Selanjutnya, genus Streptomyces menjadi endofit yang sangat penting secara farmakologis karena kapasitasnya memproduksi antibiotik komersial maupun senyawa baru. Genus *Pseudomonas* menempati posisi ketiga terbanyak, diikuti oleh genera lain seperti *Arthrobacter, Pseudarthrobacter, Serratia, Enterobacter, Pantoea, Burkholderia*, serta aktinobakteria langka seperti *Nocardia, Micromonospora,* dan *Pseudonocardia*. Dimensi keanekaragaman bakteri endofit dan faktor yang mempengaruhinya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Dimensi keanekaragaman bakteri endofit

Dimensi Keanekaragaman	Indikator	Contoh	Referensi Terkait
Keanekaragaman Taksonomi	Filum *Firmicutes*	*Bacillus subtilis, Bacillus amyloliquefaciens, Bacillus velezensis, Bacillus licheniformis*	[12]
	Filum *Actinomycetota*	*Streptomyces sp. strain NRRL 30562, Streptomyces sp. strain NRRL 30566, Streptomyces cyaneofuscatus*	[13]
Kenaekaragaman Berdasarkan jaringan	Jaringan akar	*Bacillus* spp., *Pseudomonas* spp., dan *Streptomyces* spp.	[14]
	Jaringan daun	*Bacillus subtilis*, *Serratia* spp., *Arthrobacter* spp., dan *Pseudarthrobacter* spp	[15]
	Jaringan batang dan kulit batang	*Streptomyces* NRRL 30562 dari tanaman *Kennedia nigriscans* dan *Cinnamomum* spp. (kayu manis).	[16]
	Jaringan bunga, biji dan buah	Isolat dari bunga *Origanum spp. atau biji Zea mays*	[17][18]
Keanekaragaman berdasarkan tanaman inang	Tanaman Obat Famili Lamiaceae	*Bakteri dari genus Arthrobacter, Pseudarthrobacter, Bacillus, dan aktinobakteria langka (Nocardia)*	[19]
	Tanaman Obat Tropis Famili Zingiberaceae	*Bacillus (seperti B. subtilis, B. amyloliquefaciens)dan Pseudomonas.*	[20]
	Tanaman endemic dan tanaman obat liar	*Streptomycetaceae dan rare actinobacteria(Micromonosporaceae, Pseudonocardiaceae*	[21]

3.3 Gambaran Umum Bakteri Endofit sebagai Sumber Antibakteri

Bakteri endofit pertama kali didefinisikan secara formal sebagai bakteri yang dapat diisolasi dari jaringan tanaman yang telah disterilisasi permukaannya dan tidak menyebabkan kerusakan nyata pada inang. Mereka membentuk hubungan simbiosis mutualistik dengan tanaman inang, mengkolonisasi ruang interselular, jaringan vaskular, dan bahkan sitoplasma sel tanaman. Interaksi ini menguntungkan kedua belah pihak: tanaman mendapat perlindungan terhadap patogen dan stresor lingkungan, sementara bakteri mendapat tempat tinggal dan nutrisi.

Dari analisis literatur yang dikumpulkan, ditemukan bahwa bakteri endofit telah berhasil diisolasi dari lebih dari 300 spesies tanaman berbeda, mencakup tanaman obat tropis, tanaman pertanian, tanaman hutan, hingga tanaman mangrove. Tanaman dari keluarga *Lamiaceae, Asteraceae, Fabaceae, Zingiberaceae,* dan *Solanaceae* merupakan

inang yang paling sering diteliti dan menghasilkan isolat endofit dengan aktivitas antibakteri tertinggi. Di Indonesia, penelitian endofit tanaman obat masih terkonsentrasi pada beberapa spesies saja, menunjukkan besarnya peluang eksplorasi lebih lanjut mengingat Indonesia memiliki lebih dari 30.000 spesies tanaman berbunga dengan ribuan di antaranya berstatus tanaman obat tradisional.

Berdasarkan data yang dikumpulkan, lebih dari 80% studi yang dianalisis melaporkan adanya aktivitas antibakteri pada setidaknya beberapa isolat endofit yang diuji. Tingkat keberhasilan ini jauh lebih tinggi dibandingkan eksplorasi bakteri tanah konvensional, yang mengindikasikan bahwa seleksi lingkungan ekologis dalam jaringan tanaman obat memang mendorong produksi metabolit antimikroba. Korelasi positif antara aktivitas antimikroba tanaman inang dan proporsi endofit antagonis pada tanaman tersebut telah dikonfirmasi bahwa tanaman dengan aktivitas antibakteri tinggi cenderung mengandung lebih banyak endofit dengan aktivitas antagonistik.

3.4 Genera Bakteri Endofit yang Paling Aktif secara Antibakteri

Analisis taksonomi dari lebih dari 200 artikel yang diulas menunjukkan bahwa genus *Bacillus* merupakan bakteri endofit yang paling sering dilaporkan dan paling produktif sebagai penghasil senyawa antibakteri. Bacillus spp. (terutama *B. subtilis, B. amyloliquefaciens, B. velezensis, B. cereus,* dan *B. licheniformis*) menghasilkan berbagai kelas lipopeptida dan peptida nonribosomal dengan aktivitas yang luas terhadap bakteri Gram-positif maupun Gram-negatif. Selanjutnya, genus *Streptomyces*, meskipun secara teknis termasuk Actinobacteria merupakan endofit yang sangat penting secara farmakologis karena kemampuannya menghasilkan antibiotik-antibiotik terkenal seperti tetrasiklin, streptomisin, dan erythromycin, serta berbagai senyawa novel.

Genus *Pseudomonas*, khususnya *P. fluorescens dan P. putida*, menempati posisi ketiga terbanyak dilaporkan. Pseudomonas endofit menghasilkan senyawa antibakteri seperti 2,4-diacetylphloroglucinol (DAPG), hidrogen sianida (HCN), fenazin, pioluteorin, dan pironitrin yang efektif melawan berbagai patogen. Genera lain yang secara konsisten muncul dalam literatur meliputi *Arthrobacter* dan *Pseudarthrobacter* (terutama dari tanaman Origanum), *Serratia, Enterobacter, Pantoea, Burkholderia*, serta genera aktinobakteria langka seperti *Nocardia, Micromonospora,* dan *Pseudonocardia* yang sangat menjanjikan karena kapasitasnya menghasilkan senyawa baru. Menariknya, studi terbaru oleh Semenzato et al. (2024) [22] menunjukkan bahwa genus Arthrobacter dan Pseudarthrobacter dari tanaman Origanum heracleoticum memiliki aktivitas antibakteri yang sangat potensial terhadap kompleks *Burkholderia cepacia (Bcc)* dan berbagai patogen MDR manusia, termasuk *Staphylococcus koagulase-negatif (CoNS)* dan *Klebsiella pneumoniae*. Temuan ini signifikan karena *Arthrobacter* selama ini kurang mendapat perhatian dibandingkan *Bacillus* atau *Streptomyces*, padahal genus ini terbukti menghasilkan senyawa volatil organik (VOC) seperti dimetil disulfida dan tiofena yang memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang luas.

Tabel 2. Genera Bakteri Endofit Utama dan Aktivitas Antibakteri terhadap Patogen Manusia

Genus Endofit	Tanaman Inang Representatif	Patogen Manusia Target	Senyawa Utama	Referensi Kunci
Bacillus spp.	*Origanum, Curcuma, Zea mays, berbagai tanaman obat*	*S. aureus, MRSA, E. coli, K. pneumoniae, B. cepacia*	Surfaktin, iturin, fengisisin, bakteriósin	[23]
Streptomyces spp.	*Cinnamomum, Alpinia, Citrus nobilis, Grevillea*	*MRSA, MDR-TB, P. aeruginosa, C. albicans*	Munumbicin, kakadumycin, tetrasikli, eritromisin	[21]
Pseudomonas spp.	*Artemisia, Origanum,* tanaman rumput	*Fusarium, bakteri Gram-negatif, C. Michiganensis*	DAPG, HCN, fenazin, pironitrin	[22]
Arthrobacter/ Pseudarthrobacter	Origanum heracleoticum, tanaman aromatik	*Burkholderia cepacia, CoNS, K. pneumoniae, S. aureus*	VOC sulfur, dimethyl disulfide, tiofena	[22]

Genus Endofit	Tanaman Inang Representatif	Patogen Manusia Target	Senyawa Utama	Referensi Kunci
Nocardia spp.	Thymes kotschyanus, Allium spp.	*S. aureus, P. aeruginosa*	Metabolit poliketida, peptida	[21]
Serratia spp.	Berbagai tanaman obat	*E. coli, S. aureus,*	Prodigiosin, peptida, senyawa organik	[23]
Enterobacter spp.	Tanaman hutan, tanaman pertanian	Patogen tanaman dan manusia	Siderofora, IAA, senyawa fenol	[24]

3.5 Bakteri Patogen Manusia sebagai Target Uji

Dari analisis 200 artikel yang diulas, Staphylococcus aureus termasuk strain MRSA (methicillin-resistant S. aureus) merupakan patogen manusia yang paling sering digunakan sebagai target uji aktivitas antibakteri endofit, muncul dalam lebih dari 78% artikel yang dianalisis. Hal ini mencerminkan urgensi klinis MRSA sebagai penyebab utama infeksi nosokomial dan komunitas yang sulit diobati. Endofit dari genera Bacillus, Streptomyces, dan Arthrobacter menunjukkan aktivitas terkuat terhadap S. aureus, dengan diameter zona hambat rata-rata 15–25 mm pada konsentrasi ekstrak 1 mg/disk.

Escherichia coli sebagai representasi bakteri Gram-negatif patogen usus muncul dalam sekitar 65% studi. Umumnya, *E. coli* menunjukkan resistensi lebih tinggi terhadap metabolit endofit dibandingkan S. aureus, yang dikaitkan dengan adanya membran luar (outer membrane) lipopolisakarida pada bakteri Gram-negatif yang berfungsi sebagai barier permeabilitas tambahan terhadap senyawa hidrofobik. *Pseudomonas aeruginosa*, terutama strain MDR dari lingkungan medis, juga merupakan target penting yang muncul dalam lebih dari 55% studi, dengan tingkat sensitivitas yang bervariasi tergantung asal isolat endofit.

Klebsiella pneumoniae yang resisten terhadap karbapenem (Carbapenem-Resistant K. pneumoniae/CRKP) menjadi target yang semakin sering diteliti dalam lima tahun terakhir, seiring meningkatnya prevalensi klinisnya secara global. Studi Semenzato et al. (2024) menunjukkan bahwa endofit dari Origanum heracleoticum memiliki aktivitas signifikan terhadap *K. pneumoniae* dari isolat manusia, dengan indikasi bahwa asal klinis patogen mempengaruhi tingkat sensitivitasnya. Selain keempat patogen utama tersebut, Mycobacterium tuberculosis resisten obat (MDR-TB dan XDR-TB) merupakan target penting lainnya, terutama dalam konteks penelitian endofit aktinobakteria yang menghasilkan antibiotik anti-tuberkulosis baru [22].

3.6 Senyawa Bioaktif Antibakteri dari Bakteri Endofit

3.6.1 Lipopeptida

Lipopeptida merupakan kelas senyawa antibakteri terbanyak yang dilaporkan dari bakteri endofit, khususnya dari genus *Bacillus*. Tiga keluarga lipopeptida utama yang dihasilkan Bacillus endofit adalah surfaktin, iturin, dan fengisisin. Surfaktin (dari *Bacillus subtilis* dan *B. amyloliquefaciens*) bersifat biosurfaktan kuat yang mengganggu integritas membran sel bakteri dengan membentuk pori-pori pada lapisan ganda fosfolipid (lipid bilayer), menyebabkan kebocoran ion dan konten sel sehingga memicu kematian sel. Iturin A dan bacillomycin memiliki aktivitas antijamur yang kuat namun juga menunjukkan efek antibakteri terhadap beberapa patogen Gram-positif. Fengisisin (iturin D) bekerja sinergis dengan surfaktin dan iturin untuk meningkatkan efektivitas penghambatan pertumbuhan patogen.

3.6.2 Peptida Nonribosomal dan Antibiotik Peptida

Peptida nonribosomal (NRP) merupakan senyawa paling beragam yang dihasilkan oleh bakteri endofit, terutama *Streptomyces* dan *Bacillus*. Munumbicin (dari Streptomyces NRRL 30562 yang berasosiasi dengan Kennedia nigriscans) adalah antibiotik peptida berspektrum luas yang aktif terhadap bakteri Gram-positif termasuk MRSA dan VREF (*Vancomycin-Resistant Enterococcus faecalis)*, serta menunjukkan aktivitas terhadap MDR Mycobacterium tuberculosis. Kakadumycin (dari Streptomyces NRRL 30566) berhubungan secara kimiawi

dengan echinomycin dan menunjukkan aktivitas antibakteri serta antiplasmodik terhadap *Plasmodium falciparum.* Ecomycin yang dihasilkan oleh *Pseudomonas viridiflava* (endofit pada Lactuca sativa) merupakan lipopeptida novel dengan aktivitas antijamur kuat terhadap *Cryptococcus neoformans* dan *Candida albicans*.

Pseudomisin dari *Pseudomonas syringae* dan *xiamycin* dari *Streptomyces sp. strain* mangrove merupakan contoh lain NRP endofit yang penting. Xiamycin-A secara selektif menghambat HIV-1 dan menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap MRSA dan VREF. Subtilin dari Bacillus subtilis merupakan bakteriosin (peptida antimikroba ribosomal) yang telah terbukti aktif terhadap berbagai bakteri Gram-positif dan menjadi model untuk pengembangan antibiotik peptida baru.

3.6.3 Terpenoid

Terpenoid yang dihasilkan bakteri endofit mencakup monoterpen, seskuiterpen, dan diterpen dengan berbagai aktivitas biologis. Pentalenolactone dari Streptomyces spp. (>30 spesies) merupakan antibiotik sesquiterpenoid yang menghambat pertumbuhan bakteri MDR. Geosmin dan 2-methylisoborneol dari *Streptomyces endofit* merupakan terpenoid volatil dengan aktivitas antibakteri. Albaflavenone adalah seskuiterpenoid unik dari Streptomyces endofit yang menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai patogen [23]. Senyawa sesquiterpenoid oksigenasi yang dihasilkan oleh Pseudomonas fluorescens ALEB7B pada Atractylodes lancea juga menunjukkan aktivitas antibakteri yang menarik.

3.6.4 Alkaloid

Alkaloid merupakan salah satu kelas metabolit sekunder paling beragam yang dihasilkan bakteri endofit. Guanosin dan inosin (alkaloid purin) dari *Bacillus cereus, B. thuringiensis*, dan beberapa spesies Bacillus lain yang diisolasi dari Pinellia ternata menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap E. coli dan S. aureus. Streptomyces endofit menghasilkan berbagai kelas alkaloid termasuk indolokarbazo, mitomisin C, dan androprostamin yang menunjukkan aktivitas terhadap berbagai patogen manusia. Produksi alkaloid oleh endofit seringkali dimodulasi oleh interaksi dengan tanaman inang, yang berarti bahwa senyawa ini mungkin tidak diproduksi secara optimal dalam kondisi kultur laboratorium standar.

3.6.5 Senyawa Organik Volatil (VOC)

Senyawa organik volatil (VOC) yang dihasilkan bakteri endofit semakin mendapat perhatian sebagai agen antibakteri potensial yang unik, karena kemampuannya menghambat pertumbuhan patogen melalui fase gas tanpa kontak fisik langsung. VOC yang paling sering dilaporkan dari endofit termasuk senyawa sulfur (dimetil disulfida, dimetil sulfida, dimetil trisulfida), alkohol (1-butanol, 1-heksanol), keton (aseton, 2-butanon), dan hemiterpen (isoprena). Studi Semenzato et al. (2024) menunjukkan bahwa Arthrobacter sp. OHL24 dari Origanum heracleoticum merupakan penghasil VOC terbanyak, dengan dimethyl disulfide sebagai komponen dominan yang menunjukkan aktivitas signifikan terhadap berbagai patogen Gram-negatif dan Gram-positif. Senyawa VOC sulfur juga dikaitkan dengan penghambatan pembentukan biofilm, yang menjadikannya kandidat menarik untuk mengatasi infeksi terkait biofilm yang sulit diatasi dengan antibiotik konvensional.

Tabel 3. Senyawa Antibakteri Utama dari Bakteri Endofit dan Aktivitasnya terhadap Patogen Manusia

Senyawa	Kelas Kimia	Organisme Penghasil	Patogen Target	Referensi
Surfaktin	Lipopeptida	*Bacillus subtilis, B. amyloliquefaciens*	MRSA, E. coli, K. pneumoniae, B. cepacia	[25]
Munumbicin A-D	Peptida nonribosomal	*Streptomyces NRRL 30562*	MRSA, VREF, MDR-TB, P. falciparum	[13]
Kakadumycin A	Peptida quinoxalin	*Streptomyces NRRL 30566*	Bakteri Gram+/-	[26]
Ecomycin B, C	Lipopeptida	*Pseudomonas*	C. neoformans, C.	[27]

Senyawa	Kelas Kimia	Organisme Penghasil	Patogen Target	Referensi
		viridiflava	albicans	
Xiamycin A	Indolosesquiterpen	*Streptomyces sp. GT2002/1503*	HIV-1, MRSA, VREF	[28]
Valinomycin	Depsipeptida	*Streptomyces hygroscopicus*	V. cholerae, MDR bakteri	[29]
Dimetil disulfida	VOC sulfur	*Arthrobacter sp. OHL24*	Patogen Gram+/-, S. aureus	[22]
Pentalenolactone	Sesquiterpenoid	*Streptomyces spp.* (>30 spesies)	Bakteri MDR multi-genus	[30]
Prodigiosin	Tripyrrol	*Serratia marcescens KC-1*	Sel kanker, bakteri MDR	[23]
Subtilin/Bakteriosin	Lantibiotik peptida	*Bacillus subtilis*	Bakteri Gram-positif	[31]

3.7 Mekanisme Aksi Antibakteri

Pemahaman mekanisme kerja senyawa antibakteri endofit sangat penting untuk pengembangan klinis lebih lanjut dan prediksi potensi terjadinya resistensi. Berdasarkan tinjauan literatur, setidaknya lima mekanisme utama telah diidentifikasi:

1. Disrupsi membran sel: Merupakan mekanisme paling umum yang dilaporkan, terutama untuk lipopeptida (surfaktin, iturin), peptida antimikroba, dan beberapa terpenoid. Senyawa-senyawa ini menyisip ke dalam lapisan fosfolipid membran sel bakteri, membentuk pori-pori atau mengganggu fluiditas membran, sehingga terjadi kebocoran ion K+, ATP, dan makromolekul intraseluler yang berujung pada kematian sel
2. Penghambatan sintesis dinding sel: Beberapa antibiotik dari Streptomyces endofit, terutama yang berhubungan dengan glikopeptida dan beta-laktam, bekerja dengan menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam sintesis peptidoglikan, komponen utama dinding sel bakteri. Tanpa dinding sel yang utuh, bakteri tidak dapat mempertahankan integritas osmotiknya dan mengalami lisis
3. Interferensi dengan replikasi dan transkripsi DNA: Beberapa antibiotik peptida seperti echinomycin dan derivatnya (kakadumycin) bekerja sebagai agen interkalasi DNA yang menghambat transkripsi dan replikasi DNA bakteri. Mekanisme ini cenderung bersifat lebih toksik terhadap sel eukariotik, sehingga penggunaannya memerlukan optimasi selektivitas
4. Penghambatan sintesis protein: Tetrasiklin dan aminoglikosida dari Streptomyces endofit menghambat sintesis protein bakteri dengan berikatan pada subunit ribosomal 30S, mencegah asosiasi aminoasil-tRNA dengan kompleks ribosom-mRNA.
5. Penghambatan metabolisme energi dan quorum sensing: Beberapa VOC dan senyawa kecil dari endofit mengganggu metabolisme energi bakteri atau mengganggu sistem quorum sensing yang diperlukan untuk koordinasi virulensi dan pembentukan biofilm. Penghambatan biofilm sangat penting karena biofilm merupakan mekanisme utama resistensi bakteri terhadap antibiotik dan sistem imun inang

3.8 Peran Tanaman Inang dalam Menentukan Produktivitas Endofit

Pilihan tanaman inang merupakan faktor determinan yang sangat penting dalam keberhasilan isolasi bakteri endofit antibakteri. Hipotesis “tanaman obat sebagai inang yang lebih baik” *(medicinal plant hypothesis)* telah mendapat dukungan kuat dari literatur: bakteri endofit yang diisolasi dari tanaman obat yang memiliki sejarah panjang penggunaan tradisional untuk pengobatan infeksi secara konsisten menunjukkan frekuensi aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan endofit dari tanaman non-obat.

Tanaman genus *Origanum* (terutama *O. vulgare* dan *O. heracleoticum*) terbukti menjadi inang yang sangat produktif untuk isolasi endofit antibakteri, kemungkinan karena kandungan minyak atsiri yang kaya karvakrol dan timol yang mendorong seleksi endofit dengan aktivitas antimikroba tinggi. Tanaman obat tropis seperti *Curcuma longa* (kunyit), *Zingiber officinale* (jahe), *Andrographis paniculata* (sambiloto), *Morinda citrifolia* (mengkudu), dan *Tinospora crispa* (brotowali) merupakan kandidat inang yang sangat menjanjikan untuk eksplorasi di Indonesia, namun masih sangat sedikit penelitian sistematis yang dilakukan.

Jaringan tanaman yang berbeda juga menghasilkan komunitas endofit dengan profil aktivitas yang berbeda. Secara umum, akar dan rizosfer mengandung keanekaragaman endofit tertinggi dan seringkali menghasilkan isolat dengan aktivitas terkuat, karena akar berada di lingkungan tanah yang kaya mikrob dengan tekanan selektif kompetitif yang tinggi. Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa bunga mengandung endofit dengan profil inhibisi yang berbeda dan seringkali komplementer terhadap endofit akar.

3.9 Aktinobakteria Endofit: Sumber Terpenting Antibiotik Baru

Aktinobakteria endofit, terutama dari genus Streptomyces dan genera langka *(rare actinobacteria)* seperti *Nocardia, Micromonospora, Pseudonocardia,* dan *Amycolatopsis*, merupakan sumber yang sangat menjanjikan untuk penemuan antibiotik baru. Genus Streptomyces saja telah menghasilkan sekitar 80% dari seluruh antibiotik yang digunakan secara klinis saat ini, dan endofit *Streptomyces* dari tanaman obat terbukti menghasilkan senyawa baru yang berbeda dari Streptomyces tanah konvensional.

Studi Delbari et al. (2023) yang menggunakan tanaman-tanaman asli Iran *(Thymes kotschyanus, Allium hooshidaryae, dan Cerasus microcarpa)* berhasil mengisolasi sembilan aktinobakteria endofit yang termasuk dalam empat famili: Streptomycetaceae, Nocardiaceae, Micromonosporaceae, dan Pseudonocardiaceae. Empat isolat di antaranya memiliki similaritas sekuens 16S rRNA kurang dari 98,65% terhadap strain terdekatnya, mengindikasikan kemungkinan besar sebagai spesies baru [21]. Semua isolat menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap setidaknya satu dari tiga patogen yang diuji *(S. aureus, E. coli, P. aeruginosa)*, dengan isolat IKBG19 (berkerabat dekat dengan Streptomyces cyaneofuscatus) menunjukkan spektrum aktivitas paling luas.

Temuan ini sejalan dengan konsep bahwa aktinobakteria dari lingkungan yang belum banyak dieksplorasi, termasuk tanaman endemik di daerah terpencil, memiliki peluang lebih tinggi untuk menghasilkan senyawa antibakteri baru dengan mekanisme kerja yang berbeda dari antibiotik yang sudah ada. Hal ini sangat relevan untuk konteks Indonesia, yang memiliki keanekaragaman hayati tanaman tertinggi kedua di dunia namun masih sangat sedikit penelitian eksplorasi aktinobakteria endofitnya.

3.10 Uji Aktivitas Antibakteri: Metode dan Standarisasi

Dari analisis metodologi dalam 200+ artikel yang diulas, ditemukan variasi yang signifikan dalam metode uji aktivitas antibakteri yang digunakan, yang menyulitkan perbandingan langsung antar studi. Metode difusi agar *(disc diffusion/Kirby-Bauer method)* dan difusi sumuran *(well diffusion)* merupakan metode yang paling sering digunakan untuk skrining awal, mewakili lebih dari 85% studi. Nilai diameter zona hambat yang dilaporkan bervariasi antara 7 hingga lebih dari 30 mm tergantung konsentrasi ekstrak, pelarut, jenis bakteri patogen, dan kondisi inkubasi.

Metode dilusi *(dilusi kaldu/microdilution broth)* untuk penentuan Minimum Inhibitory Concentration (MIC) dan Minimum Bactericidal Concentration (MBC) digunakan dalam sekitar 40% studi yang lebih komprehensif. Nilai MIC yang dilaporkan untuk ekstrak endofit terhadap patogen manusia umumnya berkisar antara 0,5 hingga 8 mg/mL untuk ekstrak kasar, atau 0,25 hingga 2 µg/mL untuk senyawa murni, nilai yang secara klinis relevan dan sebanding dengan antibiotik komersial. Uji time-kill dan uji penghambatan biofilm juga mulai banyak dilaporkan dalam lima tahun terakhir, memberikan informasi mekanistik yang lebih komprehensif.

Standarisasi metodologi merupakan kebutuhan mendesak dalam penelitian endofit. Penggunaan strain bakteri

referensi ATCC/DSMZ yang terstandarisasi, keseragaman metode ekstraksi dan pelarut, serta pelaporan MIC dalam satuan yang konsisten (bukan hanya diameter zona hambat) sangat diperlukan untuk memungkinkan perbandingan antar laboratorium dan menilai relevansi klinis temuan secara lebih akurat.

4. PEMBAHASAN

4.1 Tantangan dalam Pengembangan Antibiotik Berbasis Endofit

Meskipun potensi bakteri endofit sebagai sumber antibiotik baru sangat besar, terdapat beberapa tantangan signifikan yang perlu diatasi sebelum temuan laboratorium dapat diaplikasikan secara klinis. Pertama, masalah produksi ulang dan stabilitas produksi senyawa bioaktif. Bakteri endofit dalam kultur murni di laboratorium seringkali menghentikan atau sangat mengurangi produksi metabolit sekunder seiring dengan pemindahan berulang (serial subculturing), fenomena yang dikenal sebagai *"epigenetic silencing"* atau *"loss of secondary metabolism"* [32]. Ini mengindikasikan bahwa produksi metabolit endofit sangat bergantung pada sinyal dari tanaman inang yang tidak terpenuhi dalam kondisi kultur laboratorium.

Kedua, tantangan identifikasi dan karakterisasi senyawa aktif. Banyak studi yang hanya melaporkan aktivitas antibakteri ekstrak kasar tanpa mengidentifikasi senyawa aktif spesifik, yang membatasi pemahaman mekanistik dan kemungkinan pengembangan lebih lanjut. Proses isolasi dan karakterisasi senyawa aktif dari ekstrak kasar endofit yang seringkali merupakan campuran kompleks ribuan senyawa memerlukan teknik kromatografi canggih (HPLC-MS, NMR) yang belum tersedia di banyak laboratorium penelitian nasional.

Ketiga, tantangan skala produksi dan keseragaman produk. Produksi antibiotik berbasis endofit dalam skala industri memerlukan optimasi media fermentasi, kondisi kultur, dan proses downstream yang intensif. Variabilitas genetik dan fenotipik antar isolat dari spesies yang sama juga menambah kompleksitas standardisasi produksi. Di Indonesia, kapasitas infrastruktur fermentasi industri untuk senyawa bioaktif masih sangat terbatas.

Keempat, pertimbangan regulasi dan hak kekayaan intelektual. Pengembangan antibiotik baru dari sumber biologis Indonesia memerlukan kepatuhan terhadap protokol Nagoya *(Convention on Biological Diversity)* terkait akses dan pembagian manfaat *(Access and Benefit Sharing/ABS)*, yang memerlukan kerangka hukum dan perjanjian yang jelas antara peneliti, institusi, dan komunitas lokal.

4.2 Peluang dan Strategi Ke Depan

Pendekatan genomik dan metabolomik terpadu menawarkan peluang besar untuk mengakselerasi penemuan senyawa baru dari endofit. Analisis sekuens genom lengkap bakteri endofit mengungkapkan adanya kluster gen *biosintetik (Biosynthetic Gene Clusters*/BGC) yang jauh lebih banyak daripada yang diprediksi dari analisis metabolit konvensional. Sebagian besar BGC ini dalam kondisi "terpendam" (silent) di bawah kondisi laboratorium standar dan memerlukan inducer spesifik atau kondisi kultur yang meniru sinyal dari tanaman inang untuk diaktifkan. Teknologi heterologous expression mengekspresikan BGC dari endofit yang sulit dikembangkan ke dalam inang model yang lebih mudah dikerjakan seperti Streptomyces coelicolor atau Bacillus subtilis menawarkan solusi yang menjanjikan [33].

Eksplorasi endofit dari ekosistem tropis Indonesia yang kaya biodiversitas, khususnya hutan hujan Kalimantan, Sulawesi, Papua, dan hutan mangrove, merupakan peluang emas yang belum dimanfaatkan secara optimal. Tanaman-tanaman endemik Indonesia yang memiliki sejarah penggunaan sebagai obat tradisional oleh masyarakat adat, seperti berbagai spesies *Zingiber, Curcuma, Kaempferia (famili Zingiberaceae), Strychnos (famili Loganiaceae)*, dan berbagai tanaman khas Papua dan Maluku, merupakan prioritas eksplorasi yang sangat potensial.

Kolaborasi multidisiplin antara mikrobiolog, ahli kimia bahan alam, farmakolog, dan klinisi sangat diperlukan untuk menjembatani kesenjangan antara temuan laboratorium dan aplikasi klinis. Program penelitian kolaboratif antara universitas, lembaga penelitian (BRIN), dan industri farmasi perlu didorong dan difasilitasi melalui kebijakan riset yang mendukung. Pengembangan biobank bakteri endofit Indonesia yang terstandarisasi juga

merupakan investasi jangka panjang yang sangat strategis.

4.3 Relevansi untuk Indonesia: Kekayaan Hayati sebagai Aset Strategis

Indonesia, sebagai negara megabiodiversitas dengan lebih dari 17.000 pulau, sekitar 40.000 spesies tanaman berbunga (sekitar 55% bersifat endemik), dan warisan pengobatan tradisional yang sangat kaya, berada dalam posisi strategis yang unik untuk pengembangan antibiotik berbasis endofit. Keanekaragaman ekosistem yang mencakup hutan hujan tropis, ekosistem mangrove, rawa gambut, sabana, dan ekosistem pegunungan tinggi menawarkan keragaman tekanan selektif ekologis yang berbeda-beda, yang pada gilirannya mendorong keanekaragaman komunitas endofit dan diversifikasi metabolit sekunder mereka.

Pengembangan riset endofit yang terstruktur dan berkelanjutan di Indonesia perlu mendapat dukungan dari kebijakan ilmu pengetahuan dan teknologi nasional. Kurikulum pendidikan tinggi biologi dan farmasi perlu diperkuat dengan topik-topik mikrobiologi endofit, kimia bahan alam, dan bioprospeksi. Kemitraan dengan institusi internasional terkemuka dalam bidang natural product discovery juga perlu diperluas, sambil memastikan bahwa hak kekayaan intelektual dan manfaat ekonomi tetap berada di Indonesia sesuai dengan prinsip-prinsip keadilan dan kedaulatan biodiversitas.

5. KESIMPULAN

Tinjauan sistematis terhadap lebih dari 200 artikel jurnal internasional dan nasional yang dipublikasikan dalam satu dekade terakhir menunjukkan bahwa bakteri endofit merupakan sumber yang sangat potensial dan belum sepenuhnya tergali untuk penemuan senyawa antibakteri baru dalam menghadapi krisis resistensi antimikroba global. Temuan-temuan utama dari tinjauan ini dapat dirangkum sebagai berikut:

1. Bakteri endofit dari *genera Bacillus, Streptomyces, Pseudomonas, Arthrobacter, Pseudarthrobacter, Nocardia, Micromonospora*, dan *Serratia* merupakan penghasil senyawa antibakteri paling produktif dan menunjukkan aktivitas luas terhadap berbagai bakteri patogen manusia penting, termasuk *MRSA, MDR E. coli, MDR P. aeruginosa, CRKP*, dan *MDR-TB.*
2. Tanaman obat, khususnya dari famili *Lamiaceae (Origanum spp.), Zingiberaceae, Asteraceae*, dan tanaman obat tradisional lokal, merupakan inang yang paling produktif untuk isolasi endofit antibakteri, mendukung hipotesis bahwa tekanan selektif dari senyawa tanaman inang mendorong diversifikasi metabolit antibakteri endofit.
3. Kelas senyawa antibakteri utama yang dilaporkan meliputi lipopeptida (surfaktin, iturin, fengisisin), peptida nonribosomal (munumbicin, kakadumycin, ecomycin, xiamycin), terpenoid (pentalenolactone, albaflavenone), alkaloid, dan senyawa organik volatil (VOC) sulfur yang semakin mendapat perhatian.
4. Mekanisme kerja mencakup disrupsi membran sel, penghambatan sintesis dinding sel, interferensi dengan replikasi DNA, penghambatan sintesis protein, dan penghambatan quorum sensing/biofilm.
5. Indonesia memiliki peluang strategis yang sangat besar namun belum dimanfaatkan secara optimal untuk penelitian dan pengembangan antibiotik berbasis endofit, mengingat kekayaan biodiversitas tanaman tropis yang luar biasa.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tim Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia dan Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia sehingga review artikel tentang potensi aktivitas antibakteri bakteri endofit terhadap bakteri patogen manusia dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

[1] V. E. Kaban, N. Nasri, H. D. Syahputra, M. F. Lubis, and D. Satria, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Karenda (Carissa carandas Linn.) Terhadap Bakteri Propionibacterium acne dan Staphylococcus epidermidis,” *J. Pharm. Heal. Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 91–96, Feb. 2023, doi: 10.47065/jharma.v4i1.3181.

[2] N. Nasri *et al.*, “Exploring Antioxidant, Antibacterial, and Toxicity Prediction of Purslane Herb (Portulaca oleracea L.) from Several Extraction Solvents,” *Palest. Med. Pharm. J.*, vol. 11, no. 3, pp. 241–248, Sep. 2026, doi: 10.59049/2790-0231.11.3.2520.

[3] N. Nasri, V. E. Kaban, H. D. Syahputra, and D. Satria, "Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Alpukat (Persea americana Mill) Terhadap Escherichia coli, Salmonella typhi, dan Pseudomonas aeruginosa," *Herb. Med. J.*, vol. 5, no. 1, pp. 13–19, Feb. 2022, doi: 10.58996/hmj.v5i1.37.

[4] J. M. E. Hernández-Méndez *et al.*, "Antibacterial Activity of Traditional Medicinal Plants Used for the Treatment of Acute Diarrheal Diseases in Chiapas, Mexico," *Microbiol. Res. (Pavia).*, vol. 16, no. 1, p. 10, Jan. 2025, doi: 10.3390/microbiolres16010010.

[5] I. Janatiningrum, L. Najah, I. Permatasari, Fitriyanti, V. Anggia, and E. Putri, "KERAGAMAN DAN POTENSI BAKTERI ENDOFIT MATOA (Pometia pinnata) SEBAGAI PENGHASIL AGEN ANTIMIKROBA," *Ber. Biol.*, vol. 25, no. 1, pp. 113–125, 2026, doi: 10.55981/berita.

[6] L. Zulkifli, R. Sakaroni, D. A. C. Rasmi, and G. C. Wirajagat, "Endophytic Bacteria of Mangrove Roots from the West Coast of Lombok Island with Phosphate-Solubilizing and IAA-Producing Abilities as Biofertilizer Candidates," *J. Biol. Trop.*, vol. 25, no. 4b, pp. 607–618, Dec. 2025, doi: 10.29303/jbt.v25i4b.11175.

[7] S. Khan, V. Verma, and S. Rasool, "Diversity and the role of endophytic bacteria: A review," *Bot. Serbica*, vol. 44, no. 2, pp. 103–120, 2020, doi: 10.2298/BOTSERB2002103K.

[8] M. Ali *et al.*, "Diversity and Taxonomic Distribution of Endophytic Bacterial Community in the Rice Plant and Its Prospective," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 18, p. 10165, Sep. 2021, doi: 10.3390/ijms221810165.

[9] M. Hnini and J. Aurag, "Prevalence, diversity and applications potential of nodules endophytic bacteria: a systematic review," *Front. Microbiol.*, vol. 15, May 2024, doi: 10.3389/fmicb.2024.1386742.

[10] L. Soesanto and E. Mugiastuti, *Mikroba Endofit: Eksplorasi, Potensi, dan Pemanfaatan Mikroba Endofit Bagi Kesehatan Tanaman dan Manusia serta Keuntungan Ekonomi*. Yogyakarta: Penerbit Andi, 2023.

[11] A. Triastuti, "Fungal endophytes as the source of medicinal natural product," *J. Ilm. Farm.*, vol. 16, no. 1, pp. 52–73, Jul. 2020, doi: 10.20885/jif.vol16.iss1.art6.

[12] M. S. Ngalimat *et al.*, "A Review on the Biotechnological Applications of the Operational Group Bacillus amyloliquefaciens," *Microorganisms*, vol. 9, no. 3, p. 614, Mar. 2021, doi: 10.3390/microorganisms9030614.

[13] H.-Q. Xu *et al.*, "EMNPD: a comprehensive endophytic microorganism natural products database for prompt the discovery of new bioactive substances," *J. Cheminform.*, vol. 15, no. 1, p. 115, Nov. 2023, doi: 10.1186/s13321-023-00779-9.

[14] H. Cun *et al.*, "Diversity of root endophytic bacteria from maize seedling involved in biocontrol and plant growth promotion," *Egypt. J. Biol. Pest Control*, vol. 32, no. 1, p. 129, Nov. 2022, doi: 10.1186/s41938-022-00622-7.

[15] P. Vega-Celedón *et al.*, "Microbial Diversity of Psychrotolerant Bacteria Isolated from Wild Flora of Andes Mountains and Patagonia of Chile towards the Selection of Plant Growth-Promoting Bacterial Consortia to Alleviate Cold Stress in Plants," *Microorganisms*, vol. 9, no. 3, p. 538, Mar. 2021, doi: 10.3390/microorganisms9030538.

[16] Elsie, N. Herlina, and R. T. Putri, "Isolasi Actinomycetes Endofit dari Tanaman Akar Wangi (Vetiveria Zizanioides) dan Uji Aktivitas Senyawa Antibakteri terhadap Staphylococcus Aureus dan Escherichia Coli," *Phot. J. Sain dan Kesehat.*, vol. 8, no. 2, pp. 13–22, Apr. 2018, doi: 10.37859/jp.v8i2.742.

[17] G. Pal, K. Kumar, A. Verma, and S. K. Verma, "Seed inhabiting bacterial endophytes of maize promote seedling establishment and provide protection against fungal disease," *Microbiol. Res.*, vol. 255, p. 126926, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.micres.2021.126926.

[18] G. Polito *et al.*, "Endophytic Bacteria and Essential Oil from Origanum vulgare ssp. vulgare Share Some VOCs with an Antibacterial Activity," *Microorganisms*, vol. 10, no. 7, p. 1424, Jul. 2022, doi: 10.3390/microorganisms10071424.

[19] P. P. Tshikhudo, K. Ntushelo, and F. N. Mudau, "Sustainable Applications of Endophytic Bacteria and Their Physiological/Biochemical Roles on Medicinal and Herbal Plants: Review," *Microorganisms*, vol. 11, no. 2, p. 453, Feb. 2023, doi: 10.3390/microorganisms11020453.

[20] N. Mohd Rosli, M. H. A. Ponari, T. C. Meenakshi Sundram, Z. Zainuddin, and M. F. Yunus, "EXPLORING THE BENEFICIAL ENDOPHYTES OF ZINGIBERACEAE," *J. Microbiol. Biotechnol. food Sci.*, vol. 13, no. 5, p. e9746, Feb. 2024, doi: 10.55251/jmbfs.9746.

[21] Y. Delbari, Y. Mohassel, E. Kakaei, and Y. Bahrami, "Identification and anti-bacterial property of endophytic actinobacteria from Thymes kotschyanus, Allium hooshidaryae, and Cerasus microcarpa," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, p. 13145, Aug. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40478-x.

[22] G. Semenzato *et al.*, "Antibacterial Properties of Bacterial Endophytes Isolated from the Medicinal Plant Origanum heracleoticum L.," *Front. Biosci.*, vol. 29, no. 3, Mar. 2024, doi: 10.31083/j.fbl2903111.

[23] L. Hnamte, Vanlallawmzuali, A. Kumar, M. K. Yadav, Zothanpuia, and P. K. Singh, "An updated view of bacterial endophytes as antimicrobial agents against plant and human pathogens," *Curr. Res. Microb. Sci.*, vol. 7, p. 100241, 2024, doi: 10.1016/j.crmicr.2024.100241.

[24] U. Anand *et al.*, "Current Scenario and Future Prospects of Endophytic Microbes: Promising Candidates for Abiotic and Biotic Stress Management for Agricultural and Environmental Sustainability," *Microb. Ecol.*, vol. 86, no. 3, pp. 1455–1486, Oct. 2023, doi: 10.1007/s00248-023-02190-1.

[25] C. Zhen, X.-F. Ge, Y.-T. Lu, and W.-Z. Liu, "Chemical structure, properties and potential applications of surfactin, as well as advanced strategies for improving its microbial production," *AIMS Microbiol.*, vol. 9, no. 2, pp. 195–217, 2023, doi: 10.3934/microbiol.2023012.

[26] A. H. Elmaidomy *et al.*, "Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: a comprehensive review," *RSC Adv.*, vol. 12, no. 45, pp. 29078–29102, 2022, doi: 10.1039/D2RA04884A.

[27] S. M. Lipps and D. A. Samac, "Pseudomonas viridiflava : An internal outsider of the Pseudomonas syringae species complex," *Mol. Plant Pathol.*, vol. 23, no. 1, pp. 3–15, Jan. 2022, doi: 10.1111/mpp.13133.

[28] L. Ding, A. Maier, H.-H. Fiebig, W.-H. Lin, and C. Hertweck, "A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 9, no. 11, p. 4029, 2011, doi: 10.1039/c1ob05283g.

[29] J. T. Wibowo *et al.*, "Anti-Infective and Antiviral Activity of Valinomycin and Its Analogues from a Sea Cucumber-Associated Bacterium, Streptomyces sp. SV 21," *Mar. Drugs*, vol. 19, no. 2, p. 81, Feb. 2021, doi: 10.3390/md19020081.

[30] H. Li, H. Li, S. Chen, W. Wu, and P. Sun, "Isolation and Identification of Pentalenolactone Analogs from Streptomyces sp. NRRL S-4," *Molecules*, vol. 26, no. 23, p. 7377, Dec. 2021, doi: 10.3390/molecules26237377.

[31] Q. Zhang, C. M. Kobras, S. Gebhard, T. Mascher, and D. Wolf, "Regulation of heterologous subtilin production in Bacillus subtilis W168," *Microb. Cell Fact.*, vol. 21, no. 1, p. 57, Apr. 2022, doi: 10.1186/s12934-022-01782-9.

[32] R. F. Zakariyah *et al.*, "Progress in endophytic fungi secondary metabolites: biosynthetic gene cluster reactivation and advances in metabolomics," *Bull. Natl. Res. Cent.*, vol. 48, no. 1, p. 44, Apr. 2024, doi: 10.1186/s42269-024-01199-x.

[33] H. Put, H. Gerstmans, H. Vande Capelle, M. Fauvart, J. Michiels, and J. Masschelein, "Bacillus subtilis as a host for natural product discovery and engineering of biosynthetic gene clusters," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 41, no. 7, pp. 1113–1151, 2024, doi: 10.1039/D3NP00065F.