

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Spons *Aaptos aaptos* dari Perairan Desa Parentek Kabupaten Minahasa Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*.

Ratiah Nurbay Alizzah¹, Defny Silvia Wewengkang ^{2*}, Yuanita Amalia Hariyanto ³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi

*Corresponding author: defny@unsrat.ac.id

INFORMASI ARTIKEL ABSTRACT

Diterima pada 24 Juli 2024

Disetujui pada 25 Mei 2025

Dipublikasikan pada 31 Mei 2025

Hal. 835 - 843

The *Aaptos aaptos* sponge can produce a special compound, namely Aaptamine, which can be used in the pharmaceutical field. This study aims to determine the antibacterial activity of *Aaptos aaptos* sponge extract against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria. Samples were extracted using the maceration method using ethanol as a solvent. Antibacterial testing uses the Kirbyand Bauer disc diffusion method (agar diffusion method). A 600g sample of *Aaptos aaptos* Sponge produced an extract weighing 13.78g and a yield of 0.022%. The results of testing the antibacterial activity of the *Aaptos aaptos* sponge on *Escherichia coli* bacteria are included in the very strong category because the inhibition zone formed is >20 mm, namely 22.3 mm, while the antibacterial activity of the *Aaptos aaptos* sponge on *Staphylococcus aureus* bacteria is included in the strong category because the inhibition zone formed is between 10-20 mm, namely 18 mm.

Keywords: *Aaptos aaptos*, antibacterial activity, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

A B S T R A K

Spons *Aaptos aaptos* dapat menghasilkan senyawa khusus yaitu Aaptamine yang dapat digunakan dalam bidang farmasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antibakteri ekstrak spons *Aaptos aaptos* terhadap bakteri *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus aureus*. Sampel diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol sebagai pelarut. Pengujian antibakteri menggunakan metode *disc diffusion* *Kirbyand Bauer* (Metode difusi agar). Sampel Spons *Aaptos aaptos* sebanyak 600g menghasilkan ekstrak dengan berat 13,78g dan rendemen 0,022%. Hasil pengujian aktivitas antibakteri spons *Aaptos aaptos* pada bakteri *Escherichia coli* termasuk dalam kategori sangat kuat karena zona hambat yang terbentuk >20 mm yaitu 22.3 mm, sedangkan aktivitas antibakteri spons *Aaptos aaptos* pada bakteri *Staphylococcus aureus* termasuk kategori kuat karena zona hambat yang terbentuk antara 10-20 mm yaitu 18 mm.

Kata Kunci: *Aaptos aaptos*, aktivitas antibakteri, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

DOI: 10.35799/pha.14.2025.56818

PENDAHULUAN

Bahan alam laut dikenal sebagai sumber baru yang memiliki potensi dalam pengembangan industri farmasi yang berkelanjutan (Hanif *et al.*, 2019). Lingkungan laut merupakan habitat bagi berbagai organisme, seperti ganggang, terumbu karang, spons, dan mikroorganisme (*Carroll et al.*, 2019). Menurut Rompis *et al.*, 2019 salah satu komponen biota penyusun terumbu karang yang mempunyai potensi bioaktif yang belum banyak dimanfaatkan yaitu spons. Berbagai senyawa bioaktif telah diisolasi seperti alkaloid, terpenoid, steroid, dan peptida. Diantara senyawa-senyawa tersebut, alkaloid paling banyak ditemukan (Izzati *et al.*, 2021).

Spons adalah hewan metazoa multiseluler, yang tergolong ke dalam filum Porifera, yang memiliki perbedaan struktur dengan metazoan lainnya. Hal ini disebabkan seluruh tubuh spons terbentuk dari sistem pori, saluran dan ruang-ruang, sehingga air dapat dengan mudah mengalir keluar dan masuk secara terus menerus (Kozloff, 1990). Spons merupakan karang lunak yang diketahui dapat menghasilkan senyawa bioaktif yang bermanfaat sebagai antibiotik, anti-jamur, anti-virus, anti-kanker, anti inflamasi, antioksidan yang selama ini terus dieksplorasi (*Costafios*, 1995, *Proksch et al.*, 2003).

Menurut Izzati *et al.*, 2021 pada salah satu genus spons yaitu genus *Aaptos* ditemukan senyawa alkaloid, dimana investigasi genus *Aaptos* menunjukkan bahwa alkaloid aaptamine adalah kelompok yang sering ditemukan (He *et al.*, 2020). Menurut Jun-Ping Shiao *et al.*, 2022; Hao-Bing Yu., *et al.*, 2014; Sergey A. Dyshlovoy *et al.*, 2014; Yuji Sumii *et al.*, 2020 pada senyawa Aaptamine dari spons *Aaptos Aaptos* terdapat aktivitas antikanker, antijamur, dan antimikroba.

Resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik-antibiotik yang ditemukan telah menjadi masalah besar bagi kesehatan. Pencarian suatu antibakteri sangat perlu dilakukan untuk menghambat dan membunuh bakteri-bakteri patogen (Tinambunan *et al.* 2012). Potensi antibiotik tersebut telah banyak diketahui terdapat pada sumber daya laut. Banyak peneliti yang mencurahkan perhatiannya pada laut, dimana menurut Putri *et al.*, 2016 hal ini mungkin disebabkan karena sebagian besar sumber daya alam di laut belum dieksloitasi secara maksimal dan juga kebutuhan dunia saat ini terhadap antibiotik jenis baru semakin mendesak, karena antibiotik standar yang ada sekarang semakin berkurang efektivitasnya karena banyak bakteri patogen yang sudah mulai resisten terhadap antibiotik tersebut (Putri *et al.*, 2016).

Dari hasil penelitian Rachmat *et al.*, 2001 menunjukkan bahwa ekstrak kasar spons *Aaptos sp* memiliki bioaktivitas terhadap bakteri patogen *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *Vibrio eltor*. Kemudian penelitian dari Sumii *et al.*, 2021 melaporkan senyawa alkaloid aaptamine menunjukkan aktivitas anti-mikobakteri yang ampuh melawan *M. Smegmatis* dalam kondisi hipoksia yang tumbuh aktif dan memicu dormansi, dengan nilai MIC 1,5-25 µg/mL.

Berdasarkan latar belakang dari berbagai literatur diatas maka peneliti tertarik untuk meneliti ekstrak spons *Aaptos aaptos* yang diambil dari perairan pantai parentek di Minahasa sebagai antibakteri.

METODOLOGI PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dimulai pada bulan Desember 2023 - Mei 2024, bertempat di Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA. Laboratorium Farmakognosi & Fitokimia, Laboratorium Mikrobiologi dan

Fakultas Pertanian di Laboratorium Hama dan Penyakit Tumbuhan Universitas Sam Ratulangi, Manado.

Alat dan Bahan

Dalam penelitian ini alat yang digunakan yaitu peralatan selam (*Scuba diving*), plastik *zipper lock bag* yang bagus, beberapa corong seperti corong pisah dan gelas corang, kaca sebagai wadah, jas laboratorium, erlenmeyer, gelas ukur (*pyrex*), gelas kimia (*pyrex*), pisau, sarung tangan, masker, 600 ml kemasan botol air, gunting, talenan, tabung reaksi, penyangga untuk tabungreaksi, sampel cup (*microtubes*, cawan petri, timbangan analitik, spatula, oven, pencapit, batang pengaduk, bunsen, pipet pasteur, kertas label, spidol permanen, cakram (*paper disc*), *transfer loop* (jarum ose), vial, lemari es untuk pendingin, *incubator inucell* (N-Biotek), *laminary air flow*, autoklaf, mikropipet, Sigmat (jangka sorong), kamera dan tissue.

Dalam penelitian ini bahan yang dapat menunjang penelitian yaitu spons laut *Aaptos aaptos*, *staphylococcus aureus* sebagai bakteri Gram-Positif dan *Escherichia coli* sebagai bakteri Gram-Negatif, aquades, etanol, metanol, pepton, *tissue*, natrium klorida, nutrient agar, kloramfenikol, *paper disc*, aluminium foil, kertas penyaring steril dan media agar (*beef extract*).

Jenis Penelitian

Penelitian ini berbentuk eksperimen laboratorium yang dilakukan dengan cara menguji komponen yang diekstrak dari spons *Aaptos aaptos* sebagai antibakteri pada *staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

Prosedur Penelitian

Preparasi Sampel

Pada tahap awal dilakukan sortasi basah dengan dibersihkannya sampel sebanyak 600 gram dan dipotongan kecil-kecil kemudian masukkan ke dalam botol kemasan 600 mL, selanjutnya sampel direndamkan dengan pendispersi etanol sampai terendam sempurna semua sampel dengan baik.

Ekstraksi Sampel *Aaptos aaptos*

Ekstrak sampel spons *Aaptos aaptos* dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan melakukan remaserasi sebanyak 3 kali selama 24 jam. Setelah sampel disaring selanjutnya dibawa ke Fakultas Pertanian khususnya dilaboratorium hama dan penyakit kemudian pada alat *rotary evaporatory* sampel dievaporasi pada suhu 40°C hingga kering dan menghasilkan ekstrak kental spons *Aaptos aaptos* dan kemudian ditimbang.

Pembuatan Media Cair B1

Pembuatan media ini dilakukan dengan mencampurkan sebanyak 0,3 g *beef extract* (ekstrak daging), 0,1 L aquades dan pepton 0,5 g menggunakan pengaduk magnet sampai homogen kemudian disterilisasi terlebih dulu menggunakan autoklaf selama waktu 15 menit pada suhu 121°C. Media cair sebanyak 1 mL di pipet, dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan menggunakan alumunium foil sebagai penutup tabung. Untuk media yang telah dibuat yaitu media cair siap dan dapat digunakan untuk dikulturnya bakteri percobaan (Orteez, 2005).

Pembuatan Media Agar B1

Pepton 0,5 g, ekstrak daging (*beef extract*) 0,3 g, nutrient agar 1,5 g dan aquades sebanyak 100 mL diaduk sampai rata kemudian dibuat homogen menggunakan *magnetic stirrer* lalu diautoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit. Media agar B1 siap digunakan untuk uji aktivitas antibakteri (Ortez, 2005).

Kultur Bakteri

Media cair B1 yang sudah disiapkan sebelumnya, ditambahkan dengan masing-masing bakteri yang sudah dikultur (*Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*) sebanyak 100 µL kedalam tabung reaksi yang berbeda. Tutup dengan aluminium foil tiap tabung reaksi dan dimasukkan kedalam inkubator selama 1x24 jam pada suhu 37 °C (Ortez, 2005).

Pembuatan Larutan Uji

Larutan uji pada penelitian ini disiapkan dengan ditimbangnya ekstrak kasar spons *A.aaptos* sebanyak 0,2 g, selanjutnya ekstrak dilarutkan kedalam 50 µL metanol. Selanjutnya dilakukan 3 kali pengulangan pada sampel.

Pembuatan Kontrol Positif dan Negatif

Kontrol Positif yang digunakan yaitu kertas cakram kloramfenikol dengan konsentrasi 30 µg/cakram yang merupakan antibakteri berspektrum luas. Kontrol negatif yang digunakan dalam penelitian ini yaitu menggunakan metanol, dengan cara membuat larutan stok metanol dengan mengambil sebanyak 5 mL metanol kemudian dimasukkan dalam tabung reaksi, tutup dengan alminium foil. Kontrol negatif digunakan sebagai pembanding.

Pengujian Aktivitas Antibakteri

Pengujian penelitian ini digunakan salah satu metode uji yaitu metode *disc diffusion Kirby and Bauer* (Metode difusi agar). Dalam pengujian aktivitas untuk kategori antibakteri ini, cakram ukuran 6 mm (*paper disc*) dipakai. Larutan uji sampel yang telah dibuat ditotolkan menggunakan mikropipet pada tiap-tiap cakram yang digunakan. Bagian media agar yang telah disterilkan pada autoklaf pada suhu 121 °C di dinginkan sampai suhu 40°C setelah 15 menit diautoklaf. Ke dalam cawan petri, tuangkan media agar dan 100 mikroliter banyaknya jenis bakteri yang telah di kultur, dipipet kemudian diinokulasikan pada media dan ditunggu sampai mengerasnya media agar. Label diberikan pada tiap-tiap petridish dengan penamaan sampel yang sesuai agar tidak terjadi kesalahan. Tiap cakram kertas yang telah diteteskan sampel uji spons diambil menggunakan pinset dan di masukkan dalam cawan petridish lalu untuk masa inkubasi selama 24 jam (Orteez, 2005).

Pengamatan dan Pengukuran Diameter Zona Hambat

Pengamatan dapat dilakukan setelah 1x24 jam masa inkubasi. Daerah pada sekitaran cakram menunjukkan kepekaan bakteri terhadap antibiotik atau bahan antibakteri yang digunakan sebagai bahan uji yang dinyatakan dengan diameter zona hambat.

Analisis Data

Diameter zona hambat diukur dalam satuan millimeter (mm) menggunakan mistar berskala dengan cara diukur diameter total zona bening cakram. Kemudian diameter zona hambat tersebut dikategorikan kekuatan daya antibakterinya berdasarkan penggolongan Davis dan Stout (1971).

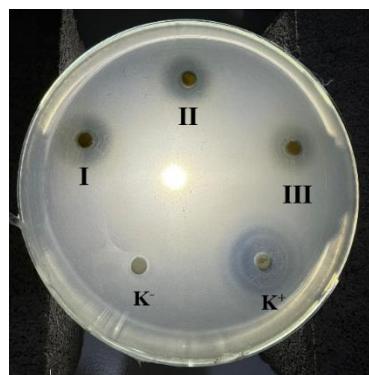
Tabel 1. Diameter Zona Hambat

| Diameter Zona Hambat (mm) | Aktivitas Antibakteri |
|------------------------------|-----------------------|
| 2-5 | Sangat lemah |
| 5-10 | Sedang |
| 10-20 | Kuat |
| ≥ 20 | Sangat kuat |

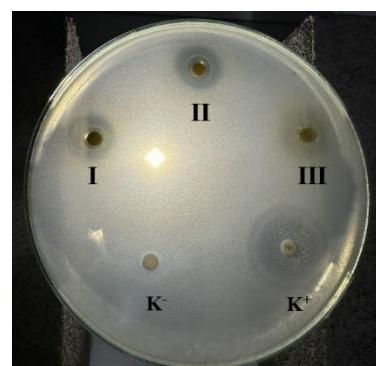
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pengujian antibakteri ekstrak spons *Aaptos aaptos* terhadap bakteri *Escherichia coli* yang mewakili bakteri Gram negatif dan bakteri *Staphylococcus aureus* yang mewakili bakteri Gram positif, dilakukan dengan metode difusi agar. Hasil pengujian antibakteri dan pengukuran zona hambat spons *Aaptos aaptos* sebagai berikut.



Gambar 1. Hasil Uji aktivitas antibakteri spons *Aaptos aaptos* terhadap bakteri *Escherichia coli*



Gambar 2. Hasil Uji aktivitas antibakteri spons *Aaptos aaptos* terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Tabel 2. Diameter Zona Hambat yang Terbentuk.

| Mikroba | Ulangan | Diameter Zona Hambat (mm) | | |
|------------------------------|-----------|---------------------------|----------------|----------------|
| | | Esktrak Sampel | K ⁺ | K ⁻ |
| <i>Escherichia coli</i> | I | 21 | | |
| | II | 23 | 28 | 0 |
| | III | 23 | | |
| | \bar{x} | 22,3 | | |
| | I | 18 | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | II | 18 | 21 | 0 |
| | III | 18 | | |
| | \bar{x} | 18 | | |

Ket:

I : Ulangan satu

K⁺ : Kontrol positif

II : Ulangan dua

K⁻ : Kontrol negatif

III : Ulangan tiga

\bar{x} : Rata-rata

Pembahasan

Dari hasil zona hambat yang terbentuk pada tabel 2 menurut kategori kekuatan daya antibakteri berdasarkan penggolongan Davis dan Stout (1971) dapat dilihat bahwa aktivitas antibakteri spons *Aaptos aaptos* dengan konsetrasi 250 µg/50 µL pada bakteri *Escherichia coli* termasuk dalam kategori sangat kuat karena rata-rata zona hambat yang terbentuk >20 mm yaitu 22.3 mm, sedangkan aktivitas antibakteri spons *Aaptos aaptos* pada bakteri *Staphylococcus aureus* termasuk kategori kuat karena rata-rata zona hambat yang terbentuk antara 10-20 mm yaitu 18 mm.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rozirwan *et al.*, 2018 bahwa Ekstrak *Aaptos sp.* terhadap *Vibrio spp1,2,6*, *E. coli* dan *S. Aureus* memiliki aktivitas antibakteri serta ekstrak *Aaptos sp.* ditemukan lebih baik daripada *Sarcophyton sp.* Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh *Aaptos sp.* yang menghasilkan senyawa bioaktif alkaloid Aaptamine (Shubina *et al.*, 2009).

Aaptamine adalah alkaloid yang diekstraksi dari spons tropis *Aaptos sp.* Aaptamine telah menunjukkan aktivitas melawan malaria, virus, bakteri dan kanker (Zhi-Hong Wen *et al.* 2023). Aaptamine adalah sekelompok alkaloid benzo[de][1, 6]- naphthyridine, yang sejak kelompok pertama dan paling menonjol dari famili ini yaitu aaptamine yang diperoleh dari spons laut *Aaptos aaptos* oleh Nakamura *et al.*, pada tahun 1982 berbagai turunan aaptamine telah diisolasi dari spons laut yang termasuk dalam genera *Aaptos* (Hao-Bing Yu *et al.*, 2014).

Merujuk dari penelitian yang dilakukan oleh Varijakzhan *et al.*, 2021 bahwa senyawa antibakteri dapat bersifat aktif dikarenakan adanya kebocoran isi dalam sel bakteri yang disebabkan oleh terganggunya membran sel melalui pembentukan oksigen reaktif (ROS). ROS juga dapat mengoksidasi protein yang terdapat di dalam sel bakteri dengan mengubah ikatan kovalen yang bertanggung jawab untuk mempertahankan struktur protein yang penting untuk kelangsungan hidup sel.

Hal ini dapat terjadi karena kandungan senyawa alkaloid dalam spons *Aaptos aaptos* yakni *Aaptamine* yang memiliki aktivitas antibakteri sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yan *et al.*, 2021 menyatakan bahwa beberapa senyawa alkaloid yang dapat bersifat sebagai antibakteri adalah alkaloid isokuinolin, piridin, indol, dan steroid. Diantaranya alkaloid tersebut, alkaloid indol dan alkaloid isokuinolin paling banyak ditemukan memiliki aktivitas antibakteri.

Dalam penelitian Hao-Bing Yu *et al.*, 2014 ditemukan turunan baru aaptamine congeners dengan kerangka 1,9-disubstituted-8-methoxybenzo[de][1,6] naphthyridine, dimana senyawa ini kerangka aaptamin yang menyatu dengan imidazol. Adapun penelitian yang dilakukan Cushnie *et al.*, 2014 dalam Hélio Matsuura dan Arthur G Fett-Neto, 2015 bahwa aktivitas antibakteri dilaporkan untuk berbagai kelas alkaloid, termasuk aaptamine, dan aaptamin-indol.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nurhayati *et al.*, 2020 yang menyatakan bahwa dinding sel bakteri Gram positif sebagian besar tersusun atas peptidoglikan (95%), sedangkan dinding sel bakteri Gram negatif tersusun atas lipidprotein, lipopolisakarida dan hanya mengandung sedikit peptidoglikan (5-10%). Lapisan lipopolisakarida ini memperkuatkekakuan/rigiditas dinding sel bakteri Gram negatif melalui ikatan silang kationik intermolekuler (Holst, 2011).

Menurut Boguszewska *et al.*, 2020 bakteri memiliki morfologi berfilamen, yang sebagian bertanggung jawab untuk transportasi intraseluler dan pembelahan sel, dan berhubungan dengan resistensi terhadap fagositosis. Kekakuan dinding sel disebabkan oleh adanya lapisan peptidoglikan (PG). PG adalah struktur makromolekul kovalen rantai glikan (kaku) yang dihubungkan silang

dengan jembatan peptida (fleksibel). Dinding sel bakteri Gram positif mengandung multilayer PG yang tebal (20-80 nm) dengan asam teichoic tertanam dan asam lipoteichoic, yang meluas ke membran sitoplasma. Dalam kasus bakteri Gram-negatif, lipoprotein menghubungkan membran luar dengan lapisan PG tipis (1-7 nm) yang terletak di ruang periplasma antara dua membran.

Sitosol adalah lingkungan utama di semua sel bakteri. Ini adalah ruang berair yang mengandung ion, metabolit, makromolekul, dan kumpulan molekul dengan konsentrasi tinggi, membran sitoplasma mengelilingi sitoplasma dan memisahkannya dari ruang ekstraseluler atau periplasma pada spesies Gram-positif atau Gram-negatif. Membran mempertahankan gradien proton yang mendorong produksi energi, sama seperti di mitokondria. Sesuai dengan penelitian Zhi-Hong Wen *et al.*, 2023 yang menyatakan bahwa Isoaaptamine secara signifikan mengurangi kapasitas respirasi mitokondria dan merusak jaringan mitokondria.

Kontrol negatif yang digunakan yaitu metanol, menunjukkan tidak adanya zona hambat pada pengujian terhadap bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus* maupun Gram negatif *Escherichia coli*. Hal ini mengindikasikan bahwa kontrol negatif dalam hal ini metanol yang digunakan tidak berpengaruh pada uji antibakteri, sehingga daya hambat yang terbentuk tidak dipengaruhi oleh pelarut melainkan karena aktivitas senyawa yang ada pada *Aaptos aaptos*, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Ginting, 2010 bahwa kontrol metanol pada uji antibakteri tidak menunjukkan adanya aktivitas sehingga dapat dipastikan bahwa metanol tidak berpengaruh terhadap aktivitas yang terbentuk.

Sebaliknya kontrol positif yang dalam penelitian ini antibiotik kloramfenikol menunjukkan aktivitas antibakteri yang paling besar terhadap bakteri uji dibanding kontrol negatif ataupun ekstrak bahan uji. Dalam penelitian ini antibiotik yang digunakan yaitu kloramfenikol dengan konsentrasi 30 µg/cakram. Menurut Katzung (2004), kloramfenikol merupakan antibiotik bakteriostatik berspektrum luas. Hasil penelitian menunjukkan diameter zona hambat kloramfenikol yang terbentuk, lebih besar pada bakteri Gram negatif *Escherichia coli* yaitu 28 mm dan pada bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus* yaitu 21 mm.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa spons *Aaptos aaptos* yang berasal dari perairan desa Parentek Kabupaten Minahasa memiliki aktivitas antibakteri yang sangat kuat pada bakteri *Escherichia coli* dengan zona hambat yang terbentuk rata-rata sebesar 22,3 mm dan aktivitas antibakteri yang kuat pada bakteri *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat yang terbentuk rata-rata sebesar 18 mm.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bioaktivitas secara spesifik pada spons *Aaptos aaptos* yang memiliki aktivitas antibakteri seperti *aaptamine* dan turunannya dengan melakukan fraksinasi untuk memisahkan senyawa tertentu, juga mengenai pengaruh habitat *Aaptos aaptos* yang berada di perairan desa Parentek Kabupaten Minahasa terhadap aktivitas antibakteri.

DAFTAR PUSTAKA

Boguszewska K., Michał S., Julia K. B., Bolesław T. K. 2020. *The Similarities between Human Mitochondria and Bacteria in the Context of Structure, Genome, and Base Excision Repair*

- System.* DNA Damage Laboratory of Food Science Department, Faculty of Pharmacy, Medical University of Lodz, ul. Muszynskiego.
- Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., and Prinsep, M. R. 2019. Marine Natural Products. *Natural Product Reports*, 36(1): 122–173.
- Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. 2014. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob.* 2014;44:377–86.
- Dyshlovoy S. A., Fedorov S. N., Shubina L. K., Kuzmich A. S., Bokemeyer C., Amsberg G., K. & Honecker F. 2014. *Aaptamines from the Marine Sponge Aaptos sp. Display Anticancer Activities in Human Cancer Cell Lines and Modulate AP-1-, NF-κB-, and p53-Dependent Transcriptional Activity in Mouse JB6 Cl41 Cells.* Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International.
- Ginting, E.L., Warouw, V., Suleman, R.W. Aktivitas Antibakteri Dari Ekstrak Kasar Bakteri Yang Berasosiasi Dengan Sponge Acanthostrongylophora sp. [Skripsi] Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Universitas Sam Ratulangi Manado.
- Hanif, N., Murni, A., Tanaka, C., and Tanaka, J. 2019. Marine Natural Products from Indonesian Waters. *Marine Drugs*, 17(6): 364.
- He, Q., Miao, S., Ni, N., Man, Y., and Gong, K. (2020). A Review of the Secondary Metabolites From the Marine Sponges of The Genus *Aaptos*. *Natural Product Communications*, 15(9): 1934578X20951439.
- Holst, O. (2011). Structure of Lipopolysaccharide Core Region. di dalam: Knirel, Y.A., Valvano, M. A. Editor. *Bacterial Lipopolysaccharides: Structure, Chemical Synthesis, Biogenesis, and Interaction*. Springer-Verlag. Wina. (AT).
- Izzati, F., Warsito, M. F., Bayu, A., Prasetyoputri, A., Atikana, A., Sukmarini, L., Rahmawati, S. I., and Putra, M. Y. 2021. Chemical Diversity and Biological Activity of Secondary Metabolites Isolated from Indonesian Marine Invertebrates. *Molecules*, 26(7).
- Katzung, B. G. 2004. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw Hill Companies.
- Kozloff, EN. 1990. *Invertebrates*. Saunders College Publishing. Hal.: 73–92.
- Nurhayati L. S., Nadhira Y., Akhmad H. 2020. Perbandingan Pengujian Aktivitas Antibakteri Starter Yogurt Dengan Metode Difusi Sumuran Dan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, 1(2):41-46.
- Orteez, J. H. 2005. DiskDiffusion testing in manual of antimicrobial susceptibility testing. Marie B. Coyle (Coord.ed). America.
- Proksch. R.E., Edrada, RA. and Ebel, R. 2003. Drugs from the sea-opportunities and obstacles. *Marine Drugs*. 1: 5–17.
- Putri S. U. 2016. Efek Ekstrak Makroalga Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Methicillin Resisten Staphylococcus aureus*. Fakultas Sains Dan Teknologi Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Rachmat, R. Murniasih, dan Untari, F. 2001. Substansi bioaktif dari spons sebagai “*Lead Compound*” antimikroba. Laporan Penel. Pusat Penelitian *Oceanografi* LIPI. 4 pp.
- Shubina, L.K., A.I. Kalinovsky, S.N. Fedorov, O.S. Radchenko, V.A. Denisenko, P.S. Dmitrenok, S.A. Dyshlovoy, V.B. Krasokhin, and V.A. Stonik. 2009. Aaptamine alkaloids from the Vietnamese sponge *Aaptos sp.* *Natural product communications*, 4(8):1085-1088.
- Sumilia Y., Kotokua N., Hana C., Kamiyaa K., Setiawanb A., Vilchèze C., Jacobs Jr.c W. R., & Arai M. 2020. *3-(Phenethylamino)demethyl(oxy)aaptamine as an anti-dormant mycobacterial substance: Isolation, evaluation and total synthesis.* *Tetrahedron Lett. Author manuscript.* 61(22).

- Tinambunan H., Melki., & Isnaini. 2012. Efektifitas Estrak Bakteri Yang Berasosiasi Dengan Spons Dan Karang Lunak Sebagai Antibakteri Dari Perairan Pulau Tegal Lampung. *Maspuri Journal*, 4(2):225-230.
- Varijakzhan D., Loh J., Yap W., Yusoff K., Seboussi R., Lim S. E., Lai K. & Chong C. 2021. *Bioactive Compounds from Marine Sponges: Fundamentals and Applications. Marine Drugs*.
- Wen Z. H., Hsiao M. K., Po-Chang S., Ling C. H., Jimmy M. C., Nan-Fu C., Hsi-Wen S., Hsin T. L., Chun-Sung S., Wu-Fu C. 2023. *Isoaaptamine increases ROS levels causing autophagy and mitochondria-mediated apoptosis in glioblastoma multiforme cells. Biomedicine & Pharmacotherapy* 160.
- Yan, Y., Li, X., Zhang, C., Lv, L., Gao, B., and Li, M. (2021). Research Progress on Antibacterial Activities and Mechanisms of Natural Alkaloids: A review. *Antibiotics*, 10(3): 318.
- Yu H., Yang F., Sun F., Li J., Jiao W., Gan J., Hu W. & Lin H. 2014. *Aaptamine Derivatives with Antifungal and Anti-HIV-1 Activities from the South China Sea Sponge Aaptos aaptos. marine drugs* 12, 6003-6013.