

**Review Artikel**

# **Review: Potensi Jamur Endofit dari Divisi Alga Hijau (Chlorophyta) sebagai Antibakteri beserta Kandungan Senyawa Bioaktifnya**

**I G A Istri Agung Pramiari<sup>1</sup>, Ni Putu Ariantari\*<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Udayana

<sup>2</sup> Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas MIPA, Universitas Udayana, putu\_ariantari@unud.ac.id

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**— Peningkatan risiko dalam berkembangnya beberapa agen infeksius seperti bakteri menyebabkan adanya kebutuhan agen senyawa obat baru yang konstruktif. Saat ini, jamur endofit dianggap sebagai sumber produk alami baru yang efektif untuk keperluan medis. Jamur endofit laut telah ditemukan pada setiap tumbuhan laut, salah satunya adalah divisi alga hijau (Chlorophyta). Setiap jamur endofit menghasilkan metabolit sekunder dan senyawa bioaktif, sehingga berpotensi sebagai agen antimikroba. Kajian ini disusun berdasarkan studi literatur jurnal nasional dan internasional menggunakan basis data Google Scholar, Science Direct, dan PubMed yang kemudian dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Dari hasil penelitian yang telah dikumpulkan (2010-2023) terdapat 20 spesies jamur endofit yang berhasil diisolasi dari alga hijau. Spesies dari genus *Penicillium* (20%) mayoritas ditemukan sebagai jamur endofit dari alga hijau. Berbagai hasil studi, menunjukkan ekstrak kasar dan senyawa bioaktif jamur endofit yang diisolasi dari alga hijau memiliki aktivitas antibakteri yang bervariasi, mulai dari sedang hingga sangat kuat sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai sumber agen antibakteri baru.

**Kata Kunci**— Alga hijau, Chlorophyta, Jamur endofit, Antibakteri, Senyawa bioaktif

## **1. PENDAHULUAN**

Peningkatan risiko dalam berkembangnya beberapa agen infeksius seperti bakteri yang memiliki resistensi terhadap obat konvensional semakin meningkat [1], [2]. Angka kematian di dunia akibat resistensi antibiotik mencapai 1,27 juta per tahun pada tahun 2019 [3]. Sehingga, fenomena tersebut mendorong terus dilakukannya penelitian untuk pengembangan obat atau senyawa baru, akan tetapi suplai bahan baku dan pengembangan obat baru dari bahan alam akan mempengaruhi sumber daya hayati. Penerapan bioteknologi melalui proses fermentasi mikroorganisme yang berasosiasi dengan tanaman penghasil metabolit sekunder merupakan salah satu pendekatan untuk mengatasi hal tersebut. Salah satu mikroorganisme yang berpotensi menghasilkan metabolit sekunder yaitu jamur endofit [4]. Jamur endofit adalah mikroorganisme yang hidup dalam jaringan inang yang sehat secara asimtomatis selama setidaknya satu fase siklus hidup mereka dan tanpa mempengaruhi gejala penyakit atau efek negatif pada inangnya [2].

Alga adalah organisme laut dengan tingkat produsen produktif yakni memiliki metabolit bioaktif yang unik secara struktural, termasuk beberapa dengan mekanisme aksi yang tidak biasa serta dengan jalur biosintetik yang beragam [5]. Menurut El-Bondkly *et al.* jamur endofit dari alga, merupakan sumber yang menjanjikan dari beragam jamur endofit yang ada di organisme

laut dengan tingkat isolasi 17% [2]. Alga dibagi menjadi tiga berdasarkan pigmennya yaitu Alga berwarna coklat (Phaeophyta), merah (Rhodophyta) dan hijau (Chlorophyta). Chlorophyta (alga hijau) merupakan kelompok terbesar dari vegetasi alga. Chlorophyta sebagian besar hidup di air tawar. Secara morfologis, Chlorophyta bervariasi baik dalam ukuran, bentuk maupun susunannya, bisa berupa uniselular dan motil (*Chlamydomonas*), uniselular dan non motil (*Chlorella*), sel senobium (*Volvox*), koloni tak beraturan (*Tetraspora*), dan filamen (bercabang: *Oedogonium*, tidak bercabang: *Pithoptora*) [6]. Chlorophyta memiliki metabolit sekunder seperti alkaloid, terpen, steroid, asam lemak dan gliserida dengan berbagai aktivitas farmakologi yang menjanjikan. Produk alami yang menjanjikan ini memiliki efisiensi dalam mengembangkan obat baru yang diperlukan dalam pengobatan berbagai patologi mematikan (kanker, HIV, SARS-CoV-2, inflamasi, infeksi, dan lainnya) [7], [8]. Di alam laut, makroalga menawarkan berbagai kemungkinan terapeutik dan telah banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional selama lebih dari 2.000 tahun di Cina serta Mesir kuno. Secara tradisional, makroalga memiliki aktivitas antimikroba dan antifouling dan karenanya digunakan dalam kosmetik atau cat antifouling [9].

Isolasi jamur endofit pertama dari alga hijau yaitu *Ascosalipyrrolidinone A* yang diisolasi dari *Ulva sp.* merupakan senyawa alkaloid yang memiliki aktivitas antimikroba [10]. Jamur endofit *Penicillium sp.* juga berhasil diisolasi dari *Blidingia minima* dan *Ulva sp.* yang merupakan spesies alga hijau [11]. Dengan melihat besarnya potensi sumber daya alam berupa alga hijau beserta potensi jamur endofitnya sebagai agen antibakteri, sehingga penulis ingin melakukan review secara komprehensif dengan topik yang berfokus pada jamur endofit dari divisi Chlorophyta yang mampu memberikan potensi sebagai agen antibakteri baik dari ekstrak maupun senyawa bioaktif yang bertanggungjawab dalam aktivitasnya.

## 2. METODE

Artikel ini ditulis melalui kajian pustaka dari jurnal internasional dan nasional yang terbit dalam 13 tahun terakhir (2010-2023). Hanya artikel penelitian asli (*Original Article*) yang dimasukkan untuk ulasan ini. Pencarian data dilakukan melalui website dan database berbasis ilmiah yaitu Google Scholar, Science Direct, dan PubMed. Artikel yang diperoleh kemudian dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dirangkum dan dibahas dalam bentuk narasi. Kriteria inklusi terdiri dari, aktivitas antibakteri dari ekstrak jamur endofit maupun senyawa bioaktif jamur endofit Chlorophyta. Hasil uji *in vitro* antibakteri dengan metode difusi, mikrodilusi dan dilusi. Pengecualian diterapkan untuk sumber tersier dan sekunder berupa *textbook* dan review yang membahas topik terkait. Dari hasil seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh sebanyak 13 artikel yang digunakan.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Jamur endofit yang terdapat pada alga hijau mempunyai potensi besar sebagai antimikroba alami. Penggunaan jamur endofit mempunyai pengaruh yang signifikan dalam menghambat bakteri patogen. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang diekstraksi dari mikroorganisme yang berhubungan dengan alga telah meningkat dalam beberapa

dekade terakhir [12]. Semakin banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa jamur yang hidup di laut menghasilkan senyawa baru yang memiliki peluang lebih tinggi untuk pengobatan. Salah satunya, penelitian dari Penesyank mengisolasi 325 isolat endofit dari *Delisea pulchra* dan *Ulva australis* dari alga hijau, dimana 12% diantaranya menunjukkan aktivitas antibakteri [13]. Menurut Meyllianawaty *et al* bahwa alkaloid dan terpenoid merupakan persentase senyawa tertinggi dalam konstituen bioaktif jamur endofit laut diikuti oleh lakton makrosiklik, steroid, fenilpropanoid, antrakuinon, azafilon, turunan fenil eter, dan peptide [14].

Antibakteri adalah senyawa yang diproduksi oleh mikroorganisme yang dapat mengendalikan pertumbuhan bakteri yang bersifat patogen bahkan mampu membunuh proses kehidupan mikroorganisme [15]. Kejadian resistensi terhadap hampir semua antibiotik pada beberapa strain bakteri, mendorong dikembangkannya agen antibakteri baru untuk mengatasi bakteri yang resisten. Pada artikel ini, dikaji beberapa hasil penelitian terkait aktivitas antibakteri dari ekstrak jamur endofit pada kelompok divisi alga hijau (Chlorophyta) beserta dengan senyawa bioaktif atau metabolit sekunder yang terkandung, dapat dilihat pada tabel 1. Selain itu juga ditampilkan aktivitas antibakteri senyawa bioaktif jamur endofit terhadap beberapa bakteri patogen (tabel 2). Berdasarkan hasil penelitian yang ditampilkan pada tabel 1 dan 2, terdapat 20 spesies jamur endofit yang berhasil diidentifikasi dari alga hijau, diantaranya mayoritas jamur endofit yang ditemukan dari alga hijau adalah genus *Penicillium* (20%) (Gambar 3). Hal ini dapat terjadi, karena kebutuhan nutrisinya yang rendah dan kemampuannya untuk tumbuh pada berbagai kondisi dan lingkungan [16]. Sedangkan *host* alga yang paling banyak diisolasi berasal dari genus alga *Ulva sp* dan *Enteromorpha sp* (23%) (Gambar 2).

Efek antibakteri jamur endofit tanaman divisi Chlorophyta dilakukan secara *in vitro* dengan metode difusi melalui pengukuran diameter zona bening yang terbentuk. Semakin besar diameter zona bening menunjukkan aktivitas antibakteri yang semakin kuat. Diameter zona hambat yang diperoleh bervariasi tergantung tanaman inang (*host*), lokasi tumbuh/habitat tanaman inang dan spesies jamur endofit yang diisolasi. Aktivitas antibakteri tergolong lemah apabila diameter zona hambatnya < 5 mm; sedang apabila zona hambatnya 6-10 mm; kuat apabila zona hambatnya 11-20 mm; dan sangat kuat apabila zona hambatnya  $\geq 20$  mm [17].

Tabel 1. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Jamur Endofit dari Divisi Alga Hijau (Chlorophyta) beserta Senyawa Bioaktifnya

Spesies Alga Hijau (Chloropyta)	Spesies Jamur Endofit	Jenis Ekstrak	Bakteri uji	Aktivitas Antibakteri		Senyawa Bioaktif / Metabolit Sekunder	Referensi					
				Zona Hambat (mm)	KHM (µg/mL)							
<i>Enteromorpha flexuosa</i>	<i>Penicillium dalae</i>	Ekstrak etil asetat (intraseluler ekstrak)	<i>β -Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (β -MRSA)</i>	20		Azafilon (1), benzodiazepin (2), diketopiperazin (3), kuinolon (4), kuinazolin (5), poliketida dan peptida siklik	[18]					
			<i>Staphylococcus aureus</i>	14								
			<i>Escherichia coli</i>	0								
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16								
		Ekstrak etil asetat (ekstraseluler ekstrak)	<i>β-Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (β -MRSA)</i>	27	350							
			<i>Staphylococcus aureus</i>	28	350							
			<i>Escherichia coli</i>	10	>1.500							
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	350							
			<i>Enteromorpha sp.</i>	<i>Aspergillus unguis</i> AG1.2	Ekstrak etil asetat (ekstrak ekstraseluler)			<i>Escherichia coli</i>	25±2		Asam azelaik (6), Azetidin (7), dan furopiran (8)	[19]
								<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24±1			
<i>Xanthomonas campestris</i>	24±1											

<i>Ulothrixsp</i>	<i>Streptomycets sp.</i>	Ekstrak etil asetat (ekstrak ekstraseller)	<i>Enterococcus faecalis</i>	17.0	alkaloid, peptida, steroid, terpenoid, fenol, kinin, dan flavonoid.	[20]
			<i>Bacillus subtilis</i>	11.0		
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10.0		
			<i>Proteus sp.</i>	12,0		
			<i>Escherichia coli</i>	14.0		
			<i>Pseudomonas sp.</i>	18,0		
		Ekstrak etil asetat (intraseluler ekstrak)	<i>Enterococcus faecalis</i>	19.0	alkaloid, peptida, steroid, terpenoid, fenol, kinin, dan flavonoid.	[20]
			<i>Bacillus subtilis</i>	13,0		
			<i>Proteus sp.</i>	11,0		
			<i>Escherichia coli</i>	16,0		
<i>C. antennina</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Ekstrak etil asetat	<i>Listeria monocytogenes</i>	20.33±0.57	triterpenoid, alkaloid, steroid, fenol sebagai, asam 4-hidroksiantrakuinon-2-karboksilat ( <b>9</b> ), 1-hidroksi-3-metoksi-6-metil antrakuinon ( <b>10</b> ), 2-metil-1,6-bis[(trimetilsilil)oksi]-metil antrakuinon ( <b>11</b> ) dan asam sinamat ( <b>12</b> )	[21]
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15.33±0.57		
			<i>Bacillus subtilis</i>	14.33±0.57		
			<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13.33±0.57		
			<i>Bacillus cereus</i>	12.66±0.57		
			<i>Xanthomonas campestris</i>	11.66±0.57		
<i>Chetomorpha antennina</i>	<i>Penicillium polonicum</i>	Silver nanopartikel	<i>Salmonella enterica</i>	24.6 ± 0.8	Fenilalanin ( <b>13</b> )	[22]
			<i>Acinetobacter baumannii</i>	21.2 ± 0.4		

<i>Halimeda opuntia.</i>	<i>Aspergillus versicolor</i>	Ekstrak etil asetat	<i>Bacillus cereus</i>	15	Antrakuinon ( <b>14</b> )	[23]	
			<i>Bacillus subtilis</i>	20			
			<i>Staphylococcus aureus</i>	13			
<i>Ulva lactuca</i>	<i>Pythium sp.</i>	Ekstrak etil asetat	<i>Staphylococcus aureus</i>	39.75±2.96	Pigmen hijau yang terbentuk di sekitar zona penghambatan piringan Pythium.	[24]	
			<i>Salmonella typhi</i>	23.00±1.35			
			<i>Serratia marcescens</i>	26.00±1.21			
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0			
			<i>Shigella sp.</i>	60.17±4.47			
			<i>Escherichia coli</i>	43.83±4.01			
<i>Ulva reticulata</i>	<i>Pseudomonas stutzeri VITDSJ2</i>	Ekstrak heksana	<i>Escherichia coli</i>	11	fenol,3,5-bis (1,1-dimetilet) ( <b>15</b> )	[1]	
			<i>Staphylococcus aureus</i>	11			
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-			
			<i>Salmonella typhi</i>	14			
			<i>Bacillus subtilis</i>	13			
<i>Enteromorpha sp.</i>	<i>Rigidoporus vinctus</i>	Ekstrak Etil asetat	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		709.7 ± 1.092	2-Etilakridin ( <b>16</b> ) Asam silikat ( <b>17</b> ), dietil bis(trimetilsilil) silikat ( <b>18</b> )	[25]
<i>Rhizoclonium</i>	<i>Cystobasidium minutum</i>	Ekstrak Etil asetat	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		458.7 ± 1.021	Fenol,2,4- bis(1,1-dimetilet) ( <b>19</b> ), Asam heksanedioat, bis (2-etilheksil) ester	[25]

						(20) dan Hidroksitoluena (21)	
<i>Ulva sp.</i>	<i>Candida railenensis</i>	Ekstrak Etil aasetat	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		594.2 ± 1.037	2-Etilackidin (16), Asam silikat (17), dan dietil bis(trimetilsilil) silicate (18)	[25]
<i>Ulva lactulata</i>	<i>Bacillus subtilis</i> JCM	Ekstrak Kloroform	<i>Enterococcus fecalis</i>		0.2.	Alkaloid, Steroid	[26]
			<i>Kleibesella pnumoniae</i>		>100		
			<i>Staphylococcus aureus</i>		1.6		
			<i>Escherichia coli</i>		>100		
			<i>Aspergillus Flavus</i>		0.2		
			<i>Aspergillus niger</i>		0.4		
<i>Ulva lactulata</i>	<i>Bacillus subtilis</i> JCM	Ekstrak Etil Asetat	<i>Enterococcus fecalis</i>		100	Triterpenoid, dan Flavonoid	[26]
			<i>Kleibesella pnumoniae</i>		100		
			<i>Staphylococcus aureus</i>		100		
			<i>Escherichia coli</i>		50		
			<i>Aspergillus Flavus</i>		0,4		
			<i>Aspergillus niger</i>		6,25		
<i>Ulva lactulata</i>	<i>Enterobacter</i>	Ekstrak	<i>Enterococcus fecalis</i>		3.12	Steroid, Triterpenoid	[26]

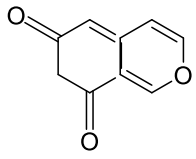
	<i>cloacae</i>	Kloroform	<i>Kleibesella pnumoniae</i>		0.4		
			<i>Staphylococcus aureus</i>		0.4		
			<i>Escherichia coli</i>		50		
			<i>Aspergillus Flavus</i>		3.2		
			<i>Aspergillus niger</i>		0.2		
<i>Ulva lactulata</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	Ekstrak Etil Asetat	<i>Enterococcus fecalis</i>		100	Steroid, Flavonoid	[26]
			<i>Kleibesella pnumoniae</i>		0,4		
			<i>Staphylococcus aureus</i>		0,4		
			<i>Escherichia coli</i>		50		
			<i>Aspergillus Flavus</i>		0,8		
			<i>Aspergillus niger</i>		0,2		



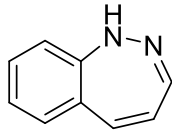
Tabel 2. Aktivitas Antibakteri dari Senyawa Bioaktif Jamur Endofit Divisi Alga Hijau (Chlorophyta)

Spesies Alga Hijau (Chlorophyta)	Spesies Jamur endofit	Senyawa bioaktif	Aktivitas Antibakteri terhadap	Aktivitas Antibakteri		Referensi		
				Zona hambat	KHM			
<i>Enteromorpha sp.</i>	<i>Coniothyrium cereale</i>	Fenalenon (22)	<i>Staphylococcus aureus</i>		>300 ppm	[27]		
		Lakton (23)			52,0 ppm			
		Skleroderolida (24)			23.8 ppm			
		Sklerodiona (25)			200 ppm			
		Lakton (23)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		>300 ppm			
		Skleroderolida (24)			95,4 ppm			
		Fenaleon (22)	<i>Mycobacterium phlei</i>		16 mm			
					20 mm			
					10			
					12			
					22			
				Lakton (23)			12	
				Skleroderolida (24)			14	
Sklerodiona (25)		10						
Fenaleon (22)	<i>Micrococcus luteus</i>		10					
Skleroderolida (24)			12					
<i>Caulerpa mexicana</i>	<i>Bacillus axarquiensis</i>	Senyawa dimetil sulfoksida (26)	<i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	14.3±0.57		[28]		

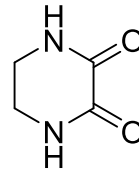
			<i>Staphylococcus aureus</i>	16.3±1.52		
			<i>Escherichia coli</i>	28.3±1.52		
<i>Halimeda opuntia.</i>	<i>Aspergillus versicolor</i>	Isorhodoptilometrin-1-methyl eter (27)	<i>Bacillus cereus</i>	11		[23]
			<i>Bacillus subtilis</i>	12		
			<i>Staphylococcus aureus</i>	14		
		Siderin (28)	<i>Bacillus cereus</i>	12		
			<i>Bacillus subtilis</i>	15		
			<i>Staphylococcus aureus</i>	15		
<i>Codium fragile</i>	<i>Aspergillus ustus</i>	Ergosteroid (isosiathisterol) (29)	<i>Escherichia coli</i>	6.7		[23]
			<i>Staphylococcus aureus</i>	5.7		
<i>Codium fragile</i>	<i>Penicillium oxalicum</i> EN-290	Metil (Z)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-formamidoakrilat (30)	<i>Staphylococcus aureus</i>		2.0	[29]



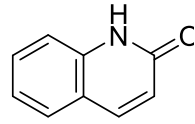
(1)



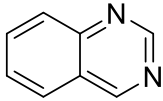
(2)



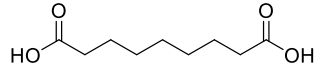
(3)



(4)



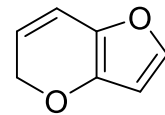
(5)



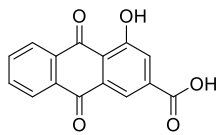
(6)



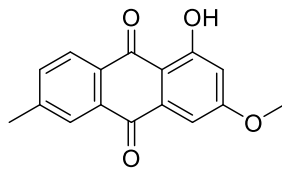
(7)



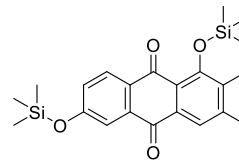
(8)



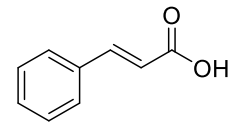
(9)



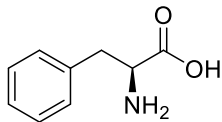
(10)



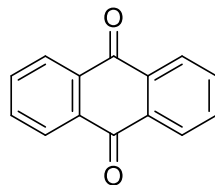
(11)



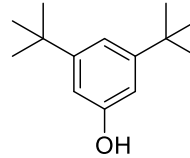
(12)



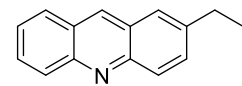
(13)



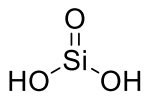
(14)



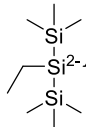
(15)



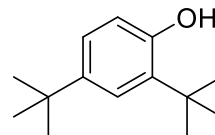
(16)



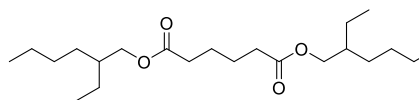
(17)



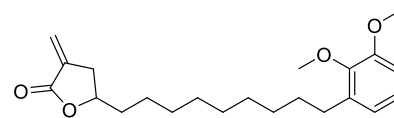
(18)



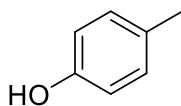
(19)



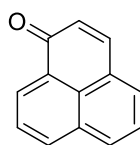
(20)



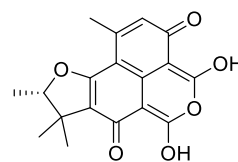
(23)



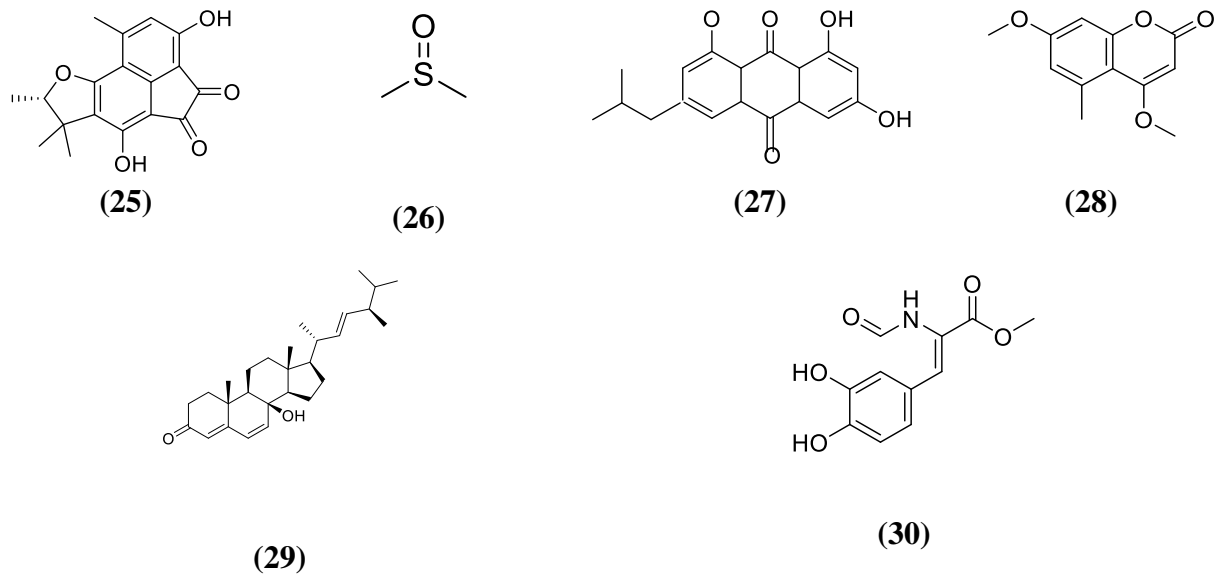
(21)



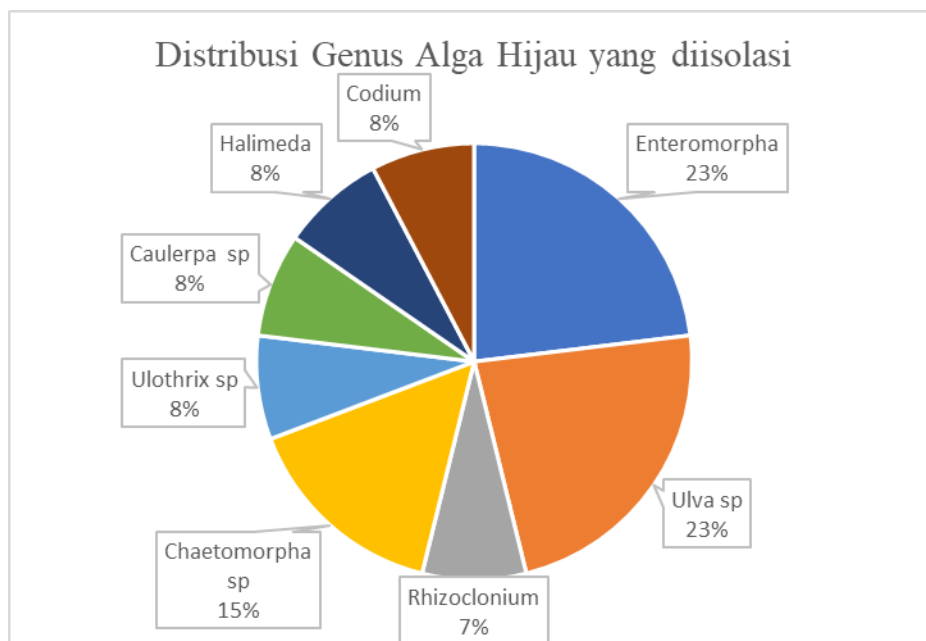
(22)



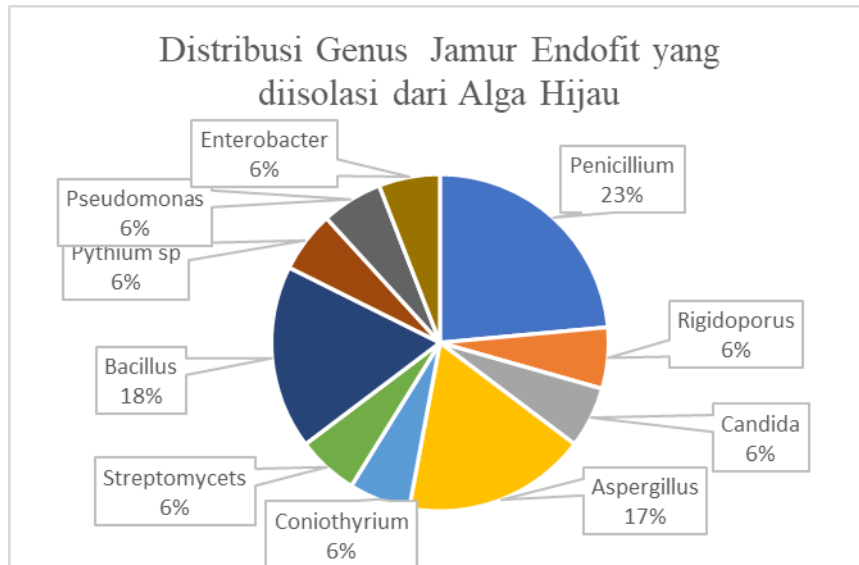
(24)



Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa Bioaktif 1-30



Gambar 2. Grafik Distribusi Genus Alga Hijau



Gambar 3. Grafik Distribusi Genus Jamur Endofit yang diisolasi dari Alga Hijau (Chlorophyta)

Berdasarkan tabel 1, zona hambat yang paling besar terhadap strain bakteri *S. aureus*, *E.coli*, *S. marcescens*, *Shigella sp* dan *S.typhi* ditunjukkan oleh ekstrak etil asetat jamur endofit *Pythium sp* yang diisolasi dari alga hijau *U. lactuca* dengan diameter zona hambat  $39.75 \pm 2.96$  mm;  $43.83 \pm 4.01$  mm;  $26.00 \pm 1.21$  mm;  $60.17 \pm 4.47$  dan  $23.00 \pm 1.35$  mm [24]. Jamur endofit *Pythium sp* ini mampu menghancurkan bakteri patogen dengan membentuk jenis penghambatan yang rentan terhadap strain bakteri patogen diatas [30], [24]. Berdasarkan hasil review ini, jamur endofit *Pythium sp*. mayoritas memiliki aktivitas antibakteri paling besar dari seluruh jamur endofit. Dimana telah diketahui dari hasil penelitian Zainee *et al* terdapat pigmen hijau yang terbentuk di sekitar zona penghambatan, dimana pigmen tersebut diduga dari respon antagonis jamur terhadap keberadaan bakteri patogen [24].

Jamur endofit dari ekstrak etil asetat *Aspergillus versicolor* yang diisolasi dari *Halimeda opuntia* menunjukkan zona hambat terbesar pada *B. cereus* dan *B. subtilis* dengan nilai zona hambat 15 mm dan 20 mm pada konsentrasi 100 µg/disk [23]. Komponen aktif yang teridentifikasi pada ekstrak jamur endofit *Aspergillus versicolor* adalah Antrakuinon (**14**). Sedangkan hasil isolasi senyawanya yaitu Isorhodoptilometrin-1-metil eter (**27**) menunjukkan aktivitas yang kuat pada *B. cereus* (11 mm) dan *B. subtilis* (12 mm) [23]. Ekstrak etil asetat (ekstrak ekstraseluler) jamur endofit *Penicillium daleae* yang diisolasi dari *Enteromorpha flexuosa* memiliki zona hambat yang paling besar terhadap strain bakteri  $\beta$ -Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* ( $\beta$ -MRSA) yaitu 27 mm (kuat), namun ekstrak intraselulernya menghasilkan zona hambat yang lebih rendah yaitu 20 mm [18]. Pada penelitian tersebut juga menyelidiki inhibisinya terhadap  $\beta$ -laktamase. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *P. daeae* EF4 menunjukkan inaktivasi bahkan pada konsentrasi terendah sekitar 17,57 µg dibandingkan konsentrasi MIC terhadap  $\beta$  MRSA. Jamur endofit *Penicillium daleae*, menunjukkan aktivitas antibakteri, sinergis dengan antibiotik dan inaktivasi  $\beta$ -laktamase dalam berbagai tingkat intensitas [18]. Senyawa bioaktif dari *Penicillium daleae* yang diduga

menghasilkan aktivitas antibakteri adalah azafilon (**1**), alkaloid struktural, diketopiperazin (**3**), benzodiazepin (**2**), kuinolon (**4**), kuinazolin (**5**), poliketida dan peptida siklik [18]. Selain itu, ekstrak etil asetat dari jamur endofit *Penicillium dalaе* juga menghasilkan aktivitas antibakteri yang paling besar terhadap *Pseudomonas sp* dimana bagian ekstraseluler ekstrak (24,0 mm) menghasilkan aktivitas yang lebih besar daripada intraseluler ekstrak (16,00 mm) [18]. Secara umum, ekstrak ekstraseluler adalah ekstrak yang sebelumnya diekstraksi dari *fermentation broth*. Sedangkan ekstrak intraseluler adalah ekstrak yang berasal dari biomassa jamur [31].

Aktivitas antibakteri dari ekstrak etil asetat jamur endofit *Aspergillus unguis* AG1.2 yang diisolasi dari *Enteromorpha sp* menghasilkan aktivitas antibakteri yang lebih besar terhadap *X.campestris* yaitu  $24\pm 1$  mm daripada ekstrak etil asetat *Penicillium chrysogenum* ( $11.66\pm 0.57$  mm). Sedangkan terhadap bakteri *P. aeruginosa*, ekstrak jamur endofit *Aspergillus unguis* AG1.2 menghasilkan zona hambat  $24\pm 1$  mm. Komponen aktif yang berkontribusi dalam aktivitas antibakteri *Aspergillus unguis* AG1.2 adalah Asam azelaic (**6**), Azetidin (**7**), dan furopiran (**8**) [19]. Asam azelaic (**6**) adalah asam dikarboksilat yang dikenal efektif melawan peradangan jerawat dan potensi sitotoksik terhadap melanosit ganas manusia. Sehingga senyawa bioaktif ini yang berperan dalam aktivitas antibakteri yang sangat kuat dari *Aspergillus unguis* AG1.2 terhadap bakteri patogen seperti *E.coli* ( $25\pm 2$ ), *P. aeruginosa* ( $24\pm 1$ ), dan *X. campestris* ( $24\pm 1$ ) pada konsentrasi 1 mg/mL [19]. Ekstrak etil asetat jamur endofit *Penicillium chrysogenum* menghasilkan aktivitas antibakteri yang paling kuat terhadap *K.pneumoniae* ( $15.33\pm 0.57$ ) pada konsentrasi 20 dan 10  $\mu\text{g}/\text{disc}$ . Sedangkan terhadap bakteri *S.epidermidis* dan *L. monocytogenes* menunjukkan zona hambat sebesar  $13.33\pm 0.57$  mm dan  $20.33\pm 0.57$ . Seperti yang telah ditunjukkan pada tabel 1, dari hasil skrining fitokimia ekstrak jamur endofit *Penicillium chrysogenum* menunjukkan triterpenoid, alkaloid, steroid, fenol sebagai metabolit bioaktif terpenting. Berdasarkan analisis GC-MS, teridentifikasi 38 metabolit yang aktif, dari tiga puluh delapan senyawa, terdapat lima senyawa metabolit menunjukkan aktivitas antibakteri dan antikanker yaitu asam 4-hidroksi antrakuinon-2-karboksilat (**9**), 1-hidroksi-3-metoksi-6-metil antrakuinon (**10**), 2-metil-1,6-bis[(trimetilsilil)oksi]-metil antrakuinon (**11**) dan asam sinamat (**12**). Turunan antrakuinon (**9-11**) dan metabolit asam sinamat (**12**) bertanggung jawab atas aktivitas antimikroba [14]. Aktivitas antibakteri terhadap *E. faecalis* (19.0 mm) dan *Proteus sp* (12,0 mm) dihasilkan oleh ekstrak etil asetat bagian ekstraseluler dari jamur endofit *Streptomyces sp* yang diisolasi dari *Ulothrix sp*. Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak intraseluler maupun ekstraseluler menunjukkan adanya golongan metabolit sekunder alkaloid, peptida, steroid, terpenoid, fenol, kinin, dan flavonoid [20]. Penemuan baru dari jamur endofit *Penicillium polonicum* yang diinovasikan menjadi silver nanopartikel ternyata memiliki aktivitas antibakteri yang sangat kuat terhadap *S. enterica* ( $24.6 \pm 0.8$  mm) dan *A. baumannii* ( $21.2 \pm 0.4$  mm). Jamur endofit *Penicillium polonicum* diisolasi dari spesies alga *C. antennina*. Fenilalanin merupakan senyawa bioaktif yang teridentifikasi pada silver nanopartikel jamur endofit *Penicillium polonicum* [22].

Ekstrak dari jamur endofit dapat melalui tahap lebih lanjut seperti dilakukan pemurnian dengan kromatografi kolom untuk mengisolasi senyawa bioaktifnya. Hasil uji aktivitas

antibakteri senyawa bioaktif dari jamur endofit terhadap beberapa bakteri patogen ditampilkan pada tabel 2. Senyawa bioaktif yang diisolasi dari jamur endofit *Coniothyrium cereale* dari alga *Enteromorpha sp* adalah fenaleon (**22**), lakton (**23**), skleroderolida (**24**), dan sklerodiona (**25**). Berdasarkan nilai zona hambat nya terhadap bakteri *Mycobacterium phlei*, senyawa fenaleon (**22**) memiliki zona hambat yang paling besar yaitu 22 mm (sangat kuat) pada konsentrasi 20 mg/disk. Sedangkan terhadap bakteri *M. luteus*, senyawa skleroderolida menunjukkan aktivitas yang lebih besar yaitu 12 mm (kuat) pada konsentrasi 20 mg/disk [27]. Jamur endofit *Coniothyrium cereal* dari ganggang hijau *Enteromorpha sp.* dengan aktivitas antibakteri terhadap *S.aureus* karena adanya lingkaran diketo-lakton pada strukturnya [27]. Selanjutnya pada senyawa dimetil sulfoksida diisolasi dari jamur endofit *Bacillus axarquiensis*, memiliki aktivitas antibakteri paling besar terhadap *E.coli* yaitu  $28.3 \pm 1.52$  mm (sangat kuat) [28]. Namun tidak lebih besar dari ekstrak etil asetat jamur endofit *Pythium sp* [24]. Pada Senyawa dimetil sulfoksida yang diisolasi dari *Bacillus axarquiensis* tersebut juga menunjukkan aktivitas pada *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dengan nilai zona hambat  $14.3 \pm 0.57$  pada konsentrasi 20  $\mu\text{L}$ /disk [28]. Namun aktivitas yang dihasilkan masih lebih rendah dibandingkan dengan ekstrak etil asetat *Penicillium dalaе* yang memiliki zona hambat 27 mm [18]. Senyawa siderin (**28**) yang diisolasi dari jamur endofit *Aspergillus versicolor* memiliki aktivitas yang lebih kuat terhadap bakteri *B. subtilis* dan *B. cereus* dengan diameter zona hambat 15 mm dan 11 mm pada konsentrasi 100  $\mu\text{g}$ /disk [23].

Sehingga secara keseluruhan, aktivitas antibakteri berdasarkan nilai zona hambat yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak jamur endofit *Penicillium dalaе*, *Pythium sp*, *Aspergillus unguis* AG1.2, *Penicillium chrysogenum*, dan *Penicillium polonicum* memiliki potensi sebagai antibakteri yang memiliki aktivitas sangat kuat ( $>20$  mm). Sedangkan jamur endofit spesies *Streptomyces sp.*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium chrysogenum*, *Streptomyces sp* memiliki potensi sebagai antibakteri yang memiliki aktivitas kuat (11 mm – 20 mm). Senyawa bioaktif yang diisolasi menunjukkan aktivitas sedang hingga sangat kuat. Senyawa bioaktif yang dimaksud berasal dari jamur endofit *Coniothyrium cereale*, *Bacillus axarquiensis*, *Aspergillus versicolor*, dan *Aspergillus ustus*.

Selain itu uji aktivitas antibakteri juga dapat dilakukan dengan metode mikrodilusi, dimana kerentanan dan resistensi antibakteri dapat diukur dengan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM). Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) merupakan konsentrasi minimum zat antimikroba yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri setelah diinkubasi 24 jam [32]. Selain itu, penggunaan zat antimikroba dalam konsentrasi tinggi dapat menimbulkan efek samping atau efek fisiologis pada tubuh, sehingga diperlukan pengukuran KHM [33]. Suatu senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri dapat dilihat dari perolehan nilai KHM. Senyawa termasuk inhibitor kuat apabila KHM  $\leq 500$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , inhibitor sedang apabila KHM 600- 1500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , dan inhibitor lemah apabila KHM  $\geq 1600$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  [34].

Senyawa bioaktif yang berhasil diisolasi dari jamur endofit *Coniothyrium cereale* yang berasal dari alga *Enteromorpha sp.* adalah fenaleon (**22**), lakton (**23**), skleroderolida (**24**), dan sklerodiona (**25**). Berdasarkan hasil uji aktivitas antibakteri dengan metode mikrodilusi terhadap

*S.aureus*, senyawa skleroderolida (**24**), memiliki KHM yang lebih kuat yaitu 232,8 ppm dibandingkan dengan senyawa lain pada penelitian tersebut [27]. Namun aktivitas antibakteri yang lebih kuat terhadap *S. aureus* ditunjukkan oleh senyawa metil (Z)-3-(3,4-dihidroksifenil)-2-formamidoakrilat (**30**) yang diisolasi dari jamur endofit *Penicillium oxalicum* EN-290 dengan nilai KHM 2,0 ppm [31]. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang diisolasi dari jamur endofit menghasilkan aktivitas antibakteri yang lebih baik terhadap *S.aureus* daripada ekstrak kasar jamur endofit [29]. Ekstrak etil asetat *Penicillium dalae* juga memiliki aktivitas antibakteri yang paling besar terhadap *Pseudomonas aeruginosa* pada konsentrasi 350 ppm dibandingkan dengan ekstrak jamur endofit *Rigidoporus vinctus*, *Cystobasidium minutum* dan *Candida railenensis* [25].

Selain dengan metode mikrodilusi dan difusi agar, uji antibakteri juga dapat dilakukan dengan metode dilusi, seperti yang dilakukan oleh Habbu et al dimana jamur endofit dari host alga *Ulva lactulata* berhasil diisolasi. Jamur endofit *Bacillus subtilis* JCM dan *Enterobacter cloacae* diekstraksi dengan pelarut kloroform dan etil asetat. Ekstrak kloroform dari jamur endofit *Bacillus subtilis* JCM memiliki aktivitas yang lebih besar terhadap bakteri *E. fecalis*, *S. aureus*, *A. flavus* dan *A. niger* dibandingkan dengan ekstrak etil asetatnya. Namun hasil uji antibakteri terhadap *K. pneumoniae* dan *E. coli* menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat jamur endofit *Bacillus subtilis* JCM memiliki aktivitas yang lebih besar. Pada ekstrak kloroform menghasilkan aktivitas antibakteri yang lebih baik terhadap *E. fecalis* dan *A. flavus*. Sedangkan baik pada ekstrak kloroform maupun etil asetat menghasilkan aktivitas antibakteri yang sama terhadap bakteri *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli* dan *A. niger*. Metabolit sekunder yang teridentifikasi berbeda-beda dari setiap ekstrak, dimana pada ekstrak kloroform *Bacillus subtilis* JCM mengandung alkaloid dan steroid, sedangkan pada ekstrak etil asetatnya mengandung triterenoid dan flavonoid. Kemudian metabolit sekunder yang terdapat pada ekstrak kloroform *Enterobacter cloacae* adalah steroid dan terpenoid, sedangkan steroid dan flavonoid terdapat pada ekstrak etil asetat *Enterobacter cloacae* [30]. Hasil analisis GC-MS dari Dhanya et al terhadap ekstrak heksana jamur endofit spesies *Pseudomonas stutzeri* menunjukkan adanya senyawa bioaktif Fenol 3,5-bis (1,1-dimetiletil) (**15**) [1]. Sehingga jamur endofit yang diisolasi dari *Ulva reticulata* ini mampu menghambat secara efektif *S. aureus* (15 mm), *S. typhi* (16 mm), *B. subtilis* (13 mm) dan *E.coli* (14 mm) [1]. Berdasarkan uji aktivitas antibakteri pada penelitian Harikrishnan M terhadap bakteri *P. aeruginosa* yang menghasilkan nilai KHM sedang hingga kuat, senyawa bioaktif yang teridentifikasi dengan GC-MS adalah senyawa Fenol,2,4- bis(1,1-dimetiletil) (**19**), Asam heksanedioat, bis (2-etilheksil) ester (**20**) dan Hidroksitoluena (**21**) [25]. Dimana senyawa ini bertanggungjawab terhadap aktivitas antibakteri dan antioksidan pada jamur endofit *Cystobasidium minutum* yang diisolasi dari alga *Rhizoclonium*. Kehadiran senyawa antimikroba, 2-Ethylacridine, Asam silikat, dan dietil bis(trimetilsilil) masing-masing pada jamur endofit *Rigidoporus vinctus* dan *Candida railenensis* [25]. Senyawa ergosteroid baru yaitu isosiathisterol (**29**) yang diisolasi dari jamur endofit *Aspergillus ustus* memiliki aktivitas sedang pada bakteri *E.coli* dan *S.aureus* dengan zona hambat 6,7 mm dan 5,7 mm [23]. Setahun sebelum ditemukan senyawa Ergosteroid, pada jamur *Aspergillus ustus* juga ditemukan senyawa



1,2-dihidro tretinoin F, sesterterpen, 21-deoksi ophiobolin G, 16,17-dihidro-21-deoxyphiobolin G, ophiobolin U, ophiobolin V dan ophiobolin W, sesquiterpenes, 6-strobilactone-B ester dari (E,E)-6,7-epoksi-2,4-okta asam dienolat dan terpen [35].

Sehingga berdasarkan review artikel, senyawa bioaktif maupun metabolit sekunder yang dihasilkan berbeda-beda pada setiap jamur endofit. Beberapa jamur endofit memproduksi dan mengeluarkan senyawa bioaktif atau senyawa metabolit sekunder yang mampu mencegah bakteri patogen, jamur bahkan hama yang berkembangbiak di tanaman inangnya [14]. Konsentrasi senyawa bioaktif dalam jamur endofit dapat dipengaruhi faktor alam dari inang (*host*) seperti kondisi lingkungan, termasuk cahaya, suhu atau salinitas, tahap kehidupan, keadaan reproduksi dan umur alga, serta lokasi geografis dan musim [36]. Selain itu, jenis ekstrak jamur endofit juga berpengaruh terhadap hasil metabolit atau senyawa bioaktif yang teridentifikasi. Fakta ini juga menunjukkan bahwa jamur diisolasi dari spesies alga hijau yang berbeda dapat menghasilkan senyawa bioaktif dan stereokimia yang berbeda [37].

#### 4. KESIMPULAN

Mayoritas jamur endofit yang ditemukan dari alga hijau adalah genus *Penicillium* (20%). Sedangkan *host* alga yang paling banyak diisolasi dari alga hijau berasal dari genus alga *Ulva sp* dan *Enteromorpha sp* (23%). Berdasarkan hasil review ini, jamur endofit *Pythium sp.* yang memiliki aktivitas antibakteri paling besar dari seluruh jamur endofit berdasarkan nilai zona hambat. Dimana spesies jamur endofit ini aktif pada bakteri *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella sp* dan *Escherichia coli* dengan rentang 23.00±1.35-60.17±4.47mm. Aktivitas antibakteri dan senyawa bioaktif yang bertanggungjawab terhadap aktivitas antibakteri jamur endofit bervariasi, hal ini dipengaruhi oleh faktor alam, inang (*host*) jamur endofit, spesies jamur endofit, lokasi geografis dan musim serta jenis ekstrak. Berbagai hasil studi tersebut menunjukkan potensi jamur endofit dari alga hijau sebagai agen antibakteri sehingga berpeluang dikembangkan lebih lanjut.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada I Putu Yogi Astara Putra, Ni Wayan Prasanthi Swarna Putri dan Caresya Insani Bangsa Nabila yang telah membantu dalam mengunduh dan membantu penulis dalam menggunakan software ChemDraw 20.0 untuk pembuatan gambar struktur kimia dalam penyusunan artikel review ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] K. I. Dhanya, V. I. Swati, K. S. Vanka, and W. J. Osborne, 'Antimicrobial activity of *Ulva reticulata* and its endophytes', *Journal of Ocean University of China*, vol. 15, no. 2, pp. 363–369, 2016, doi: 10.1007/s11802-016-2803-7.
- [2] E. A. M. El-Bondkly, A. A. M. El-Bondkly, and A. A. M. El-Bondkly, 'Marine endophytic fungal metabolites: A whole new world of pharmaceutical therapy exploration', *Heliyon*, vol. 7, no. 3, p. e06362, 2021, doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06362.

- [3] Md. A. Salam *et al.*, 'Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health', *Healthcare*, vol. 11, no. 13, p. 1946, Jul. 2023, doi: 10.3390/healthcare11131946.
- [4] H. Kuncoro *et al.*, 'Mini Review JAMUR ENDOFIT, BIODIVERSITAS, POTENSI DAN PROSPEK PENGGUNAANNYA SEBAGAI SUMBER BAHAN OBAT BARU'.
- [5] A. L. L. de Oliveira, R. de Felício, and H. M. Deboni, 'Marine natural products: chemical and biological potential of seaweeds and their endophytic fungi', *Revista Brasileira de Farmacognosia*, vol. 22, no. 4, pp. 906–920, 2012, doi: 10.1590/s0102-695x2012005000083.
- [6] Sulisetijono, 'Bahan Serahan Alga.', *Malang: UIN Malang*, vol. 8, no. 1, p. 20, 2009.
- [7] S. Asmat *et al.*, 'Chemically Diverse and Biologically Active Secondary Metabolites from Marine Phylum chlorophyta', *Mar Drugs*, vol. 18, no. 10, p. 493, 2020.
- [8] A. C. Rahaweman, J. Pamungkas, H. Madduppa, C. Thoms, and K. Tarman, 'Screening of Endophytic Fungi from Chlorophyta and Phaeophyta for Antibacterial Activity', *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*, vol. 31, no. 1, 2016, doi: 10.1088/1755-1315/31/1/012026.
- [9] M. Sarasan, J. Puthumana, N. Job, J. Han, J. S. Lee, and R. Philip, 'Marine algicolous endophytic fungi-a promising drug resource of the era', *J Microbiol Biotechnol*, vol. 27, no. 6, pp. 1039–1052, 2017, doi: 10.4014/jmb.1701.01036.
- [10] C. Osterhage, R. Kaminsky, G. M. König, and A. D. Wright, 'Ascosalipyrrolidinone A, an antimicrobial alkaloid, from the obligate marine fungus *Ascochyta salicorniae*', *Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, no. 20, pp. 6412–6417, 2000, doi: 10.1021/jo000307g.
- [11] T. J. Zhu, L. Du, P. F. Hao, Z. J. Lin, and Q. Q. Gu, 'Citral A, a novel tricyclic derivative of citrinin, from an algicolous fungus *Penicillium* sp. i-1-1', *Chinese Chemical Letters*, vol. 20, no. 8, pp. 917–920, 2009, doi: 10.1016/j.ccl.2009.03.009.
- [12] R. P. Singh, P. Kumari, and C. R. K. Reddy, 'Antimicrobial compounds from seaweeds-associated bacteria and fungi', *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 99, no. 4, pp. 1571–1586, 2015, doi: 10.1007/s00253-014-6334-y.
- [13] A. Penesyan, Z. Marshall-Jones, C. Holmstrom, S. Kjelleberg, and S. Egan, 'Antimicrobial activity observed among cultured marine epiphytic bacteria reflects their potential as a source of new drugs: Research article', *FEMS Microbiol Ecol*, vol. 69, no. 1, pp. 113–124, Jul. 2009, doi: 10.1111/j.1574-6941.2009.00688.x.
- [14] F. Meyllianawaty Pratiwy, F. Nurul Arifah, T. Herawati, S. Nurul Widya, and W. Husna, 'ISOLASI BAKTERI ENDOFIT PADA ALGA MERAH (*Gracilaria* sp.) DAN AKTIVITAS ANTI BAKTERI TERHADAP PERTUMBUHAN *Vibrio* sp. DAN *Staphylococcus aureus*', *Bioma*, vol. 18, no. 2, p. 2022, 2022, doi: 10.21009/Bioma18(2).3.
- [15] S. Menon and A. satria, 'Mengkaji aktivitas antibakteri *nasturtium officinale* dan ekstrak etanol *Pilea melastomoides* terhadap *escherichia coli*', *Farmaka Suplemen*, vol. 15, no. 1, pp. 63–69, 2017.
- [16] R. M. K. Toghueo and F. F. Boyom, *Endophytic Penicillium species and their agricultural, biotechnological, and pharmaceutical applications*, vol. 10, no. 3. Springer International Publishing, 2020. doi: 10.1007/s13205-020-2081-1.
- [17] K. A. Saputra, N. M. Puspawati, and I. W. Suirta, 'KANDUNGAN KIMIA MINYAK ATSIRI DARI KULIT BUAH JERUK BALI (*Citrus maxima*) SERTA UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*', *Jurnal Kimia*, 2017, doi: 10.24843/jchem.2017.v11.i01.p10.

- [18] B. Iswarya and K. Vijaya Ramesh, 'Promising Antimicrobial Compounds from an Endophytic Fungus *Penicillium daleae* EF 4 Isolated from the Seaweed *Enteromorpha flexuosa* Linn', no. March, pp. 25–37, 2019, doi: 10.37591/rrjomv.v9i1.435.
- [19] S. Kamat, M. Kumari, S. Taritla, and C. Jayabaskaran, 'Endophytic Fungi of Marine Alga From Konkan Coast, India—A Rich Source of Bioactive Material', *Front Mar Sci*, vol. 7, pp. 1–16, 2020, doi: 10.3389/fmars.2020.00031.
- [20] N. F. Muften, E. H. Mezal, and ..., 'Isolation and Purification of Endophytic Actinomycetes Spp from Local Algae in the Central Marshes of Thi-Qar Province, Southern of Iraq', *Annals of the Romanian ...*, vol. 25, no. 6, pp. 9795–9817, 2021, [Online]. Available: <https://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/7315%0Ahttps://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/download/7315/5439>
- [21] R. Parthasarathy, M. Chandrika, H. C. Yashavantha Rao, S. Kamalraj, C. Jayabaskaran, and A. Pugazhendhi, 'Molecular profiling of marine endophytic fungi from green algae: Assessment of antibacterial and anticancer activities', *Process Biochemistry*, vol. 96, no. May, pp. 11–20, 2020, doi: 10.1016/j.procbio.2020.05.012.
- [22] S. Neethu, S. J. Midhun, E. K. Radhakrishnan, and M. Jyothis, 'Green synthesized silver nanoparticles by marine endophytic fungus *Penicillium polonicum* and its antibacterial efficacy against biofilm forming, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*', *Microb Pathog*, vol. 116, pp. 263–272, 2018, doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.033.
- [23] U. W. Hawas, A. A. El-Beih, and A. M. El-Halawany, 'Bioactive anthraquinones from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* isolated from red sea algae', *Arch Pharm Res*, vol. 35, no. 10, pp. 1749–1756, 2012, doi: 10.1007/s12272-012-1006-x.
- [24] N. F. A. Zainee, N. Ibrahim, N. Hidayah, and M. Rozaimi, 'Variation in antibacterial properties of endophytic fungi isolated from Phaeophytes and Rhodophytes of Johor, Malaysia', *J Environ Biol*, vol. 42, no. 3, pp. 840–848, 2021, doi: 10.22438/JEB/42/3(SI)/JEB-16.
- [25] H. M, S. P. P, P. Prakash, C. Jayabaskaran, and S. G. Bhat, 'Multi-functional bioactive secondary metabolites derived from endophytic fungi of marine algal origin', *Curr Res Microb Sci*, vol. 2, no. April, 2021, doi: 10.1016/j.crmicr.2021.100037.
- [26] P. Habbu, V. Warad, R. Shastri, C. Savant, S. Madagundi, and P. Kekare, 'In vitro and in vivo antimicrobial activity of *Ulva lactuca* Linn. (green algae) associated endophytic bacterial strains', *J Appl Pharm Sci*, vol. 6, no. 10, pp. 138–146, 2016, doi: 10.7324/JAPS.2016.601019.
- [27] M. F. Elsebai *et al.*, 'Antimicrobial phenalenone derivatives from the marine-derived fungus *Coniothyrium cereale*', *Org Biomol Chem*, vol. 9, no. 3, pp. 802–808, 2011, doi: 10.1039/c0ob00625d.
- [28] 'ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC ACTIVITIES OF SECONDARY METABOLITES FROM BACTERIA ASSOCIATED WITH MARINE ALGAE OF THE KENYA COAST PURITY KINYA KAARIA ( Microbiology ) JOMO KENYATTA UNIVERSITY OF', 2018.
- [29] X. Li, X. M. Li, P. Zhang, and B. G. Wang, 'A new phenolic enamide and a new meroterpenoid from marine alga-derived endophytic fungus *Penicillium oxalicum* EN-290', *J Asian Nat Prod Res*, vol. 17, no. 12, pp. 1204–1212, 2015, doi: 10.1080/10286020.2015.1117454.
- [30] A. M. Deveau *et al.*, 'Antimicrobial activity of extracts from macroalgae *Ulva lactuca* against clinically important Staphylococci is impacted by lunar phase of macroalgae

- harvest’, *Lett Appl Microbiol*, vol. 62, no. 5, pp. 363–371, May 2016, doi: 10.1111/lam.12563.
- [31] M. Taufiq, M. Jalil, N. A. Zakaria, N. Syakirah, M. Suhaimi, and D. Ibrahim, ‘Crude extracts of an endophytic fungus attenuate the growth of pathogenic bacteria in aquaculture’, 2022. [Online]. Available: <http://ijm.tums.ac.ir>
- [32] M. Maulidie *et al.*, ‘KONSENTRASI HAMBAT MINIMUM (KHM) KADAR EKSTRAK ETANOL BATANG BAJAKAH TAMPALA (*Spatholobus littoralis* Hassk) TERHADAP BAKTERI *ESCHERICHIA COLI* MELALUI METODE SUMURAN’, 2019.
- [33] R. Afifi, E. Erlin, and J. Rachmawati, ‘Uji Anti Bakteri Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Terhadap Zona Hambat Bakteri Jerawat *Propionibacterium cnes* Secara In Vitro’, *Quagga: Jurnal Pendidikan dan Biologi*, vol. 10, no. 1, pp. 10–17, 2018, doi: 10.25134/quagga.v10i1.803.
- [34] S. Zaman, F. A. Al-Joufi, M. Zafar, and M. Zahoor, ‘Phytochemical, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of *Gaultheria Trichophylla* Royle’, *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 12, no. 14, Jul. 2022, doi: 10.3390/app12146921.
- [35] X. H. Liu, F. P. Miao, M. F. Qiao, R. H. Cichewicz, and N. Y. Ji, ‘Terretonin, ophiobolin, and drimane terpenes with absolute configurations from an algicolous *Aspergillus ustus*’, *RSC Adv*, vol. 3, no. 2, pp. 588–595, 2013, doi: 10.1039/c2ra22701k.
- [36] L. W. Gao and P. Zhang, ‘An update on chemistry and bioactivities of secondary metabolites from the marine algal-derived endophytic fungi’, *Phytochemistry Reviews*, vol. 22, no. 3, pp. 587–614, 2023, doi: 10.1007/s11101-022-09852-x.
- [37] L. Sun, H. Wang, M. Yan, C. Sai, and Z. Zhang, ‘Research Advances of Bioactive Sesquiterpenoids Isolated from Marine-Derived *Aspergillus* sp.’, *Molecules*, vol. 27, no. 21. MDPI, Nov. 01, 2022. doi: 10.3390/molecules27217376.