

**OPTIMASI PRODUKSI METABOLIT SEKUNDER FUNGI
ENDOFIT *Peniophora* sp. DENGAN VARIASI
SUMBER C, N, DAN pH**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di
Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Sriwijaya**

Oleh:

**DINDA SARI
08041381823073**



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI

Judul Makalah Seminar : Optimasi Produksi Metabolit Sekunder Fungi Endofit
Peniophora sp. dengan Variasi Sumber C, N, dan pH

Nama Mahasiswa : Dinda Sari

NIM : 08041381823073

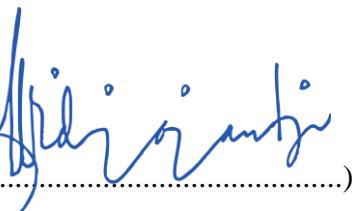
Jurusan : Biologi

Telah disetujui untuk disidangkan pada tanggal 30 Maret 2022

Indralaya, Maret 2022

Pembimbing

1. Dr. Hary Widjajanti, M.Si.
NIP. 196112121987102001



(.....)

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Produksi Metabolit Sekunder Fungi Endofit *Peniophora* sp. dengan Variasi Sumber C, N, dan pH.
Nama Mahasiswa : Dinda Sari
NIM : 08041381823073
Jurusan : Biologi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 Maret 2022 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia Sidang Ujian Skripsi.

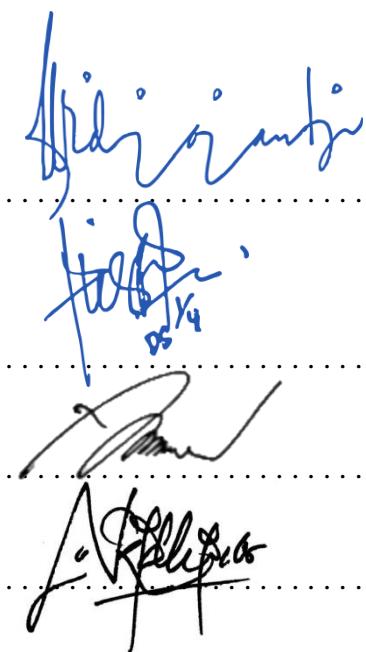
Indralaya, April 2022

Ketua :

1. Dr. Hary Widjajanti, M.Si.
NIP. 196112121987102001

Anggota :

1. Dr. Elisa Nurnawati, M. Si.
NIP. 197504272000122001
2. Marieska Verawaty, M. Si., Ph.D.
NIP. 197503222000032001
3. Dr. Moh. Rasyid Ridho, M. Si.
NIP. 196905011995031002



Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sriwijaya



Ds. Arum Setiawan, M.Si
NIP. 197211221998031001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Dinda Sari
NIM : 08041381823073
Fakultas/Jurusan : Biologi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.



Indralaya, Maret 2022
Penulis,

Dinda Sari
08041381823073

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Dinda Sari
NIM : 08041381823073
Fakultas/Jurusan : Biologi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak bebas royaliti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Optimasi Produksi Metabolit Sekunder Fungi Endofit *Peniophora* sp. dengan Variasi Sumber C, N, dan pH”

Dengan hak bebas royaliti non-ekslusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemiliki hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, Maret 2022
Penulis,



Dinda Sari
08041381823073

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dan aku menyerahkan urusanku kepada Allah” (Qs. Al-Mu’min: 44).

Kupersembahkan skripsi ini untuk:

- ♡ Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW
- ♡ Ayah dan Ibu tersayang yang selalu mendoakan, mendukung, dan menjadi alasanku bertahan.
- ♡ Ketiga kakakku (Akmal Husin, Abdurrahman, dan Muhammad Suheb) yang selalu ada untukku dan selalu aku repotkan
- ♡ Pembimbing skripsiku, Ibu Hary Widjajanti yang baik hati dan pengertian
- ♡ Teman angkatanku, Biologi 2018
- ♡ Almamaterku

“Live a meaningful life. Ups and downs are part of life, the key to survive is acceptance. Everything’s not going to fall into place and that’s okay”

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Optimasi Produksi Metabolit Sekunder Fungi Endofit *Peniophora* sp. dengan Variasi Sumber C, N, dan pH**” sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Sains di Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.

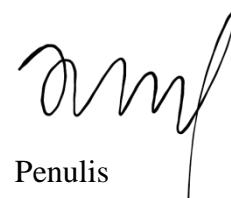
Penulis menyadari dalam proses penelitian dan penulisan skripsi banyak mengalami kesulitan dan hambatan, tetapi berkat bantuan, bimbingan, dan masukan dari berbagai pihak, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Terima kasih kepada Ibu Dr. Hary Widjajanti, M.Si selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, dukungan, nasihat, dan kesabarannya selama pelaksanaan penelitian serta penulisan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Ibu Dr. Elisa Nurnawati, M.Si, Ibu Marieska Verawaty, S.Si., M.Si., Ph.D. dan Bapak Dr. Moh Rasyid Ridho, M.Si selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan arahan kepada penulis dalam merampungkan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.
2. Dr. Arum Setiawan, M.Si. selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.
3. Ibu Dr. Hary Widjajanti, M.Si. selaku dosen Pembimbing Akademik yang memberikan bimbingan dan arahan selama proses perkuliahan.

4. Seluruh Dosen dan staff karyawan Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.
5. Kak Agus Wahyudi, S.Si. selaku analis Laboratorium Genetika dan Bioteknologi dan Ibu Rosmania, S.T. selaku analis Laboratorium Mikrobiologi Jurusan Biologi yang banyak membantu penulis dalam kegiatan di laboratorium.
6. Rekan-rekan seperjuanganku (Alifia Anisya, Putri Balqis, Feby Oktavia, Putri Dwindriani, Sasti Pebry Ayuni, Mail Maulana, Meranda Tasya, Wahid Herlanda, Yuni Handayani, Adinda Cendekia) dan Kak Eca Desriana Zahwa yang telah membantu penulis selama proses penyusunan tugas akhir.
7. Teman-temanku Sobat Ambyar (Novita Yulinda, Tiara Putri Nabilah, Alifia Anisya, Widia Juniarti, dan Amelya Gustia Sari) yang telah mewarnai dunia perkuliahanaku.
8. Seluruh rekan angkatan Biologi 2018.
9. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi civitas akademik dan masyarakat umum. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, sehingga kritik dan saran terkait skripsi ini sangat diterima untuk kebaikan di masa datang.

Indralaya, Maret 2022



A handwritten signature consisting of stylized, fluid lines forming the letters 'M' and 'Y'.

Penulis

**OPTIMIZATION FOR PRODUCTION OF SECONDARY METABOLITES
ENDOPHYTIC FUNGUS *Peniophora* sp. WITH VARIATIONS OF
CARBON AND NITROGEN SOURCE, AND pH**

**Dinda Sari
08041381823073**

RESUME

The extract of the secondary metabolites of endophytic fungus *Peniophora* sp. at concentration 1000 μ g/mL had a strong antibacterial activity against *Escherichia coli* ATCC8739 81,81% and against *Staphylococcus aureus* ATCC6538 78,57%. Endophytic fungus *Peniophora* sp. produces secondary metabolites such as phenols and alkaloids, but the the secondary metabolites produced was only 0.146 grams, so it is necessary to optimize the production of secondary metabolites through optimization of the composition of cultivation media with variation of carbon sources, nitrogen source, and pH.

This research was conducted to analyze the effect of the type of carbon source, nitrogen source, and pH and their interaction in producing the optimum value of secondary metabolite response based on Response Surface Methodology (RSM). This reserach also analyzed the types of bioactive compounds in the secondary metabolite extracts produced during the optimization process of the cultivation media for the endophytic fungus *Peniophora* sp. based on thin layer chromatography (TLC). This research was conducted from August 23, 2021 to December 10, 2021 at the Microbiology Laboratory and the Genetics and Biotechnology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Sriwijaya University, Indralaya.

The research stages consisted of propagation of endophytic fungus, cultivation with variations of carbon source, nitrogen source, and pH, first extraction, optimization of components of cultivation media with RSM, second extraction, thin layer chromatography analysis, and data analysis. The formulation of the optimization medium for the endophytic fungus *Peniophora* sp. is using glucose 3.66 g L-1, peptone 0.475 g L-1, and pH 7.034 which is indicated by the optimum secondary metabolite response 0.323 grams and desirability value 0.795. The secondary metabolite extract of the endophytic fungus *Peniophora* sp. contains phenolic compounds, terpenoids, and flavonoids

Keywords: Endophytic Fungi, Medium Pptimization, *Peniophora* sp., Response Surface Methodology, Secondary Metabolites

OPTIMASI PRODUKSI METABOLIT SEKUNDER FUNGI ENDOFIT

***Peniophora* sp. DENGAN VARIASI**

SUMBER C, N, DAN pH

**Dinda Sari
08041381823073**

RINGKASAN

Fungi endofit *Peniophora* sp. dengan konsentrasi senyawa metabolit sekunder 1000 μ g/mL memiliki aktivitas antibakteri yang kuat sebesar 81,81% terhadap *Escherichia coli* ATCC8739 dan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC6538 sebesar 78,57%. Fungi endofit *Peniophora* sp. menghasilkan senyawa metabolit sekunder berupa fenol dan alkaloid, tetapi senyawa yang dihasilkan hanya sebesar 0,146 gram, sehingga perlu dilakukan optimasi melalui optimasi komposisi media kultivasi dengan variasi sumber C, N, dan pH.

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh jenis sumber karbon, nitrogen, dan pH serta interaksi ketiga faktor tersebut dalam menghasilkan nilai optimum respon metabolit sekunder berdasarkan *Response Surface Methodology* (RSM). Penelitian ini juga menganalisis golongan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak metabolit sekunder hasil optimasi dari isolat fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan uji kromatografi lapis tipis (KLT). Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 23 Agustus 2021 sampai dengan 10 Desember 2021 di Laboratorium Mikrobiologi dan Laboratorium Genetika dan Biotecnologi Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.

Tahapan penelitian ini terdiri dari propagasi fungi endofit, pemilihan sumber karbon, nitrogen, dan pH terbaik, ekstraksi uji pertama metabolit sekunder, optimasi komponen media kultivasi dengan RSM, ekstraksi metabolit sekunder hasil optimasi, analisis data metabolit sekunder hasil optimasi, dan analisis kromatografi lapis tipis. Fungi endofit *Peniophora* sp. memproduksi senyawa metabolit sekunder paling tinggi sebesar 0,093 gram pada penggunaan glukosa 0,078 gram, pepton 0,105 gram, dan pH 7. Formulasi medium optimasi fungi endofit *Peniophora* sp. adalah dengan pemakaian sumber glukosa 3,66 g L⁻¹, pepton 0,475 g L⁻¹, dan pH 7,034 yang ditunjukkan dengan respon metabolit sekunder optimum sebesar 0,323 gram dan nilai *desirability* sebesar 0,795. Ekstrak metabolit sekunder fungi endofit *Peniophora* sp. mengandung golongan senyawa fenol, terpenoid, dan flavonoid

Keywords: Fungi Endofit, Metabolit Sekunder, Optimasi Medium, *Peniophora* sp., *Response Surface Methodology*.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
RESUME.....	ix
RINGKASAN	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Fungi Endofit Daun Sembukan (<i>Paederia foetida</i> L.).....	7
2.1.1. <i>Peniophora</i> sp.	8
2.2. Metabolit Sekunder	9
2.3. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Produksi Metabolit Sekunder	9
2.4. Mekanisme Biosintesis Metabolit Sekunder Fungi Endofit	10
2.4.1. Mekanisme Biosintesis Terpenoid	10
2.4.2. Mekanisme Biosintesis Fenol	11
2.4.3. Mekanisme Biosintesis Alkaloid	13
2.5. Metode Optimasi	10
2.5.1. Optimasi Produksi dengan <i>Response Surface Methodology</i> (RSM)...	13

BAB III METODE PENELITIAN	16
3.1. Waktu dan Tempat.....	16
3.2. Alat dan Bahan.....	16
3.3. Cara Kerja	17
3.3.1. Pembuatan Medium dan Sterilisasi Alat Bahan.....	17
3.3.2. Propagasi Fungi Endofit	17
3.3.3. Tahap Kultivasi Fungi Endofit.....	17
3.3.4. Ekstraksi Uji Pertama Metabolit Sekunder Fungi Endofit.....	20
3.3.5. Optimasi Komponen Media Kultivasi dengan RSM	20
3.3.6. Ekstraksi Metabolit Sekunder Fungi Endofit Hasil Optimasi.....	21
3.3.7. Analisis Data Metabolit Sekunder Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.	
Hasil Optimasi	21
3.3.8. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	23
3.3.9. Variabel Pengamatan	24
3.3.10. Penyajian Data	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1. Sumber Karbon Terbaik Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.....	25
4.2. Sumber Nitrogen Terbaik Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.....	27
4.3. Kisaran pH Terbaik Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.....	28
4.4. Hasil Optimasi Media Kultivasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.....	30
4.4.1. Respons Berat Ekstrak Hasil Optimasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.....	30
4.4.2. Model Respon Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.	32
4.4.3. Hasil Analisis Ragam (ANOVA) dan Interaksi Antara Faktor Terhadap Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.	33
4.4.4. Formulasi Medium Optimasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.	37
4.5. Hasil Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Metabolit Sekunder Hasil Optimasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
5.1. Kesimpulan	45
5.2. Saran	45

DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Ringkasan Informasi Komposisi Medium Optimasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp. dan Kisaran dan Taraf Faktor Optimasi.....	31
Tabel 4.2. Respon Hasil Optimasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp. Berdasarkan 3 Faktor Menggunakan <i>Central Composite Design</i> pada <i>Respon Surface Methodology</i>	32
Tabel 4.3. Formulasi Komposisi Medium Optimasi Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.	37
Tabel 4.4. Hasil Analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Metabolit Sekunder Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.1. Morfologi Makroskopis dan Mikroskopis <i>Peniophora</i> sp.....	8
Gambar 2.4.1. Contoh biosintesis terpenoid.	11
Gambar 2.4.2. Biosintesis Fenol Melalui Jalur Asam Sikimat.....	12
Gambar 2.4.3. Biosintesis Alkaloid.....	13
Gambar 4.1. Berat Ekstrak dan Berat Biomassa Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp. yang Dipengaruhi oleh Sumber Karbon dengan Waktu Kultivasi 30 Hari	25
Gambar 4.2. Berat Ekstrak dan Berat Biomassa Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp. yang Dipengaruhi oleh Sumber Nitrogen dengan Waktu Kultivasi 30 Hari	27
Gambar 4.3. Berat Ekstrak dan Berat Biomassa Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp. yang Dipengaruhi oleh Nilai pH dengan Waktu Kultivasi 30 Hari.....	29
Gambar 4.4. Kontur Respon Permukaan (A) dan Grafik 3D-Surface Respon Permukaan (B) Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp.....	35
Gambar 4.5. Hasil Analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Metabolit Sekunder Fungi Endofit <i>Peniophora</i> sp	39
Gambar 4.6. Mekanisme Biosintesis Fenol pada Fungi.....	41
Gambar 4.7. Mekanisme Biosintesis Terpenoid pada Fungi	42
Gambar 4.8. Mekanisme Biosintesis Flavonoid pada Mikroorganisme	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tumbuhan mengandung sumber penting yang dapat dimanfaatkan untuk tujuan terapeutik atau prekursor farmasi (Jain *et al.*, 2019) karena memproduksi senyawa metabolit sekunder yang bermanfaat dalam sistem pengobatan tradisional maupun pengobatan modern (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018). Isolasi senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan sangat terbatas karena dikhawatirkan dapat mengganggu sumber daya tumbuhan aslinya (Radji, 2005).

Permasalahan dalam memperoleh senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan dapat dilakukan secara efisien dengan memanfaatkan potensi fungi endofit, sehingga bisa diproduksi secara berkelanjutan dalam skala industri dan waktu yang relatif singkat (Haniah, 2008). Alternatif fungi endofit merupakan pilihan yang ramah lingkungan (Khare *et al.*, 2018) karena fungi endofit hidup berkoloni di jaringan tumbuhan dan memproduksi senyawa metabolit sekunder yang serupa dengan tumbuhan inangnya (Radji, 2005).

Peniophora sp. merupakan jenis fungi pelapuk putih yang hidup pada batang dan ranting tumbuhan (Darsih *et al.*, 2019). *Peniophora* sp. memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Gherbawy and Elhairy, 2014). *Peniophora* sp. menghasilkan senyawa metabolit sekunder berupa terpenoid dan alkaloid dengan kemampuan aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* (Fareza *et al.*, 2018).

Peniophora termasuk basidiomycota ligninolitik yang menghasilkan enzim lakase (Mainardi *et al.*, 2018), sterol (Changyun, 2012), mangan peroksidase (Machado *et al.*, 2005), piranosa oksidase, alkohol oksidase (Trinh *et al.*, 2013), enzim fitase (Ullah dan Sethumadhavan, 2003). *Peniophora* sp. juga memiliki kemampuan mendegradasi zat warna alam (Santos *et al.*, 2016).

Ekstrak metabolit sekunder *Peniophora* sp. sebesar 1000 µg/ml memiliki aktivitas antibakteri sebesar 81,81% terhadap *Escherichia coli* ATCC8739 dan aktivitas antibakteri 78,57% terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC6538, tetapi senyawa metabolit sekunder yang didapat selama kultivasi cukup rendah, yaitu sebesar 0,146 gram (Handayani, 2020). Oleh karena itu, perlu dikaji optimasi media fermentasi dengan memodifikasi konsentrasi sumber karbon, sumber nitrogen, dan variasi pH.

Komposisi sumber karbon dan nitrogen yang sesuai di dalam media kultivasi mampu menghasilkan produksi senyawa metabolit sekunder secara optimal (Sunaryanto *et al.*, 2018). Pemilihan sumber karbon, sumber nitrogen dan pH medium mempengaruhi proses fermentasi. Oleh karena itu, perlu diperhatikan faktor nutrisi dan kondisi fermentasi yang berpengaruh terhadap proses fermentasi dalam menghasilkan senyawa yang diinginkan (Syukria, 2018).

Sumber karbon merupakan nutrisi esensial dan dibutuhkan dalam jumlah banyak untuk pertumbuhan fungi. Sumber karbon berperan penting dalam pembentukan struktur sel (Nurdin dan Nurdin, 2020), sehingga pemilihan sumber karbon seperti glukosa, dekstrosa dan sukrosa butuh dilakukan untuk mengetahui pengaruhnya dalam produksi metabolit sekunder *Peniophora* sp.

Pengaruh sumber karbon seperti glukosa dapat mengoptimalkan produksi senyawa bioaktif cordycepin (3’deoxyadenosine) pada *Cordyceps militaris* (Mao *et al.*, 2005). Penggunaan dekstrosa sebagai sumber karbon mampu meningkatkan produksi senyawa antibakteri yang dihasilkan oleh *Fusarium* sp. DF2 (Gogoi *et al.*, 2008) dan produksi maksimum senyawa metabolit antibakteri oleh *Aspergillus terreus* (Jain dan Pudir, 2011). *Aspergillus* TSF 146 memproduksi senyawa antibakteri secara optimum dengan sumber karbon berupa sukrosa, yaitu diameter zona hambat 25 mm terhadap *Bacillus subtilis* (Bhattacharyya dan Jha, 2011).

Sumber Nitrogen adalah salah satu faktor penting yang mempengaruhi pertumbuhan sel (Zuhri *et al.*, 2013) dan produksi metabolit sekunder mikroorganisme (Nofiani, 2008). Oleh karena itu, pemilihan sumber nitrogen seperti *yeast extract*, pepton, dan NaNO₃ butuh dilakukan untuk mengetahui pengaruhnya dalam produksi metabolit sekunder *Peniophora* sp.

Yeast extract merupakan substrat yang baik untuk proses fermentasi karena mengandung asam amino dan peptida, vitamin larut air dan karbohidrat (Sunaryanto *et al.*, 2018). *Fusarium* sp. DF2 menghasilkan senyawa antibakteri yang optimal dengan *yeast extract* sebagai sumber nitrogen (Gogoi *et al.*, 2008). Sodium nitrat mempengaruhi produksi metabolit sekunder fungi endofit *Cylindrocephalum* sp. yang diisolasi dari tumbuhan *Alpinia calcarata* (Sunita *et al.*, 2012). Senyawa metabolit sekunder berupa antibakteri yang dihasilkan oleh fungi endofit *Geosmithia pallida* (KU693285) diproduksi maksimum melalui pemakaian pepton sebagai sumber nitrogen (Deka dan Jha, 2018).

Pertumbuhan dan produksi senyawa metabolit sekunder mikroorganisme dipengaruhi oleh kondisi pH karena pH dapat mendorong aktivitas beberapa enzim yang mengkatalis reaksi metabolisme. Perubahan pH sangat penting dalam berbagai proses yang terjadi dalam sel mikroorganisme (Gulmaraes *et al.*, 2004). Setiap mikroorganisme memiliki pH optimal untuk pertumbuhannya (Fitria dan Zulaika, 2019), sehingga perlu dilakukan penelitian untuk menentukan pH optimum dalam memproduksi senyawa antibakteri yang dihasilkan oleh *Peniophora* sp.

Produksi metabolit sekunder fungi endofit *Hypoceria* sp. yang diisolasi dari *Dilline indica* maksimum pada pH 5 (Gogoi *et al.*, 2008). Produksi maksimum senyawa antibakteri oleh *Aspergillus terreus* dalam media *Potato Dextrose Broth* (PDB) optimum pada pH 6 (Jain dan Pudir, 2011). Produksi senyawa antimikroba yang dihasilkan *Nigrospora* sp. optimal pada ph 7 (Sandey *et al.*, 2015). *Fusarium verticilioides* memproduksi metabolit sekunder berupa pigmen naphthoquinones secara optimum pada pH 8 (Boonyaprana *et al.*, 2008).

Optimasi produksi metabolit sekunder fungi endofit dilakukan dengan *Response Surface Methodology* (RSM). RSM bertujuan untuk menentukan interaksi beberapa variabel dalam suatu sistem dengan efek kuadrat sehingga ditemukan respon yang optimal (Hasan *et al.*, 2012). Optimasi produksi metabolit dengan RSM mampu mengurangi jumlah eksperimen sehingga dapat meminimalisir biaya, tenaga, dan waktu (Sunaryanto *et al.*, 2018.), sedangkan identifikasi golongan senyawa ekstrak metabolit sekunder yang telah dioptimasi dapat dianalisis dengan kromatografi lapis tipis (Rusnaeni *et al.*, 2016).

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh jenis sumber karbon, nitrogen, dan pH yang berbeda terhadap jumlah ekstrak metabolit sekunder yang dihasilkan oleh fungi endofit *Peniophora* sp.?
2. Bagaimana pengaruh interaksi ketiga faktor yaitu sumber karbon, nitrogen, dan pH terhadap jumlah ekstrak metabolit sekunder fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan *Response Surface Methodology* (RSM) ?
3. Berapa nilai optimum dari interaksi ketiga faktor dalam menghasilkan ekstrak metabolit sekunder oleh fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan *Response Surface Methodology* (RSM) ?
4. Apa saja golongan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak metabolit sekunder hasil optimasi dari isolat fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan uji kromatografi lapis tipis (KLT)?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengkaji pengaruh jenis sumber karbon, nitrogen, dan pH yang berbeda terhadap jumlah ekstrak metabolit yang dihasilkan oleh isolat fungi endofit *Peniophora* sp.
2. Menganalisis pengaruh adanya interaksi ketiga faktor yaitu sumber karbon, nitrogen, dan pH terhadap jumlah ekstrak metabolit sekunder yang dihasilkan

oleh isolat fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan *Response Surface Methodology* (RSM)

3. Menentukan nilai optimum dari interaksi ketiga faktor dalam menghasilkan ekstrak metabolit sekunder oleh isolat fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan *Response Surface Methodology* (RSM).
4. Menganalisis golongan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak metabolit sekunder hasil optimasi dari isolat fungi endofit *Peniophora* sp. berdasarkan uji kromatografi lapis tipis (KLT).

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan informasi yang akurat mengenai sumber karbon, nitrogen, pH yang optimal selama proses kultivasi untuk memproduksi senyawa metabolit sekunder fungi endofit *Peniophora* sp. yang berpotensi sebagai antibakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N. dan Triastuti R. 2015. Media Alternatif untuk Pertumbuhan Jamur Menggunakan Sumber Karbohidrat yang Berbeda. *Seminar Nasional XII Pendidikan Biologi FKIP UNS 2015*.861-866.
- Alen, Y., Fitria L. A., dan Yori Y. 2017. Analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Rebung *Schizostachyum brachycladum* Kurz (Kurz) pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 3 (2): 146-152.
- Apriliana, D., Widayat, W., dan Rusli, R. 2016. Isolasi Jamur Endofit Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata*) dan Uji Aktivitas Antioksidan. *Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian*. 72-77
- Bezerra, M. A., Ricardo E. S., Eliane P. O., Leonardo S. V. dan Lucian A. E. 2008. Response Surface Methodology (RSM) as a Tool for Optimization in Analytical Chemistry. *Talanta*. 76 (5): 965-977.
- Bhattacharyya, P. N. dan Jha D. K. 2011. Optimization of Cultural Conditions Affecting Growth and Improved Bioactive Metabolite Production by A Surface *Aspergillus* strain TSF 146. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*. 2 (4): 133-143.
- Bomke, C., dan Tudzynski B. 2009. Diversity, Regulation, and Evolution of The Gibberellin Biosynthetic Pathway in Fungi Compared to Plants and Bacteria. *Phytochemistry*. 70 (15–16): 1876–1893.
- Boonyapranaik, K., Tungpradit, R., Lhieochaiphant, S., dan Phutrakul, S. 2008. Optimization of submerged culture for the production of naphthoquinones pigment by *Fusarium verticillioides*. *Chiang Mai J. Sci.* 35 (3): 457-466
- Bose, P., Gowrie, S. U., dan Chathurdevi, G. 2019. Optimization of Culture Conditions for Growth and Production of Bioactive Metabolites by Endophytic Fungus—*Aspergillus tamarii*. *International Journal of Pharmacy and Biological Science*. 9 (2): 469-478
- Brakhage, A. A. 2013. Regulation of Fungal Secondary Metabolism. *Nature Review Microbiology*. 11 (1): 21-32.
- Calvo, A. M., Wilson R. A., Bok J. W., dan Keller N. P. 2002. Relationship Between Secondary Metabolism and Fungal Development. *Microbiology and molecular biology reviews*. 66 (3): 447-459.

- Changyun, W. 2012. Secondary Metabolites From a Fungus *Peniophora* sp. Isolated From a Gorgonian *Echinogorgia* sp. *Chinese Journal of Marine Drugs.* 31: 8-13.
- Christianson, D. W. 2008. Unearthing The Roots of The Terpenome. *Current Opinion in Chemical Biology.* 12 (2): 141–150.
- Christianson, D. W. 2017. Structural Biology and Chemistry of the Terpenoid Cyclases. *Chemical Reviews.* 117 (7): 11570-11648.
- Darsih, C., Muhammad I., Vita T. R., Diah P., A Wheni I., Hermawan dan Wuri A. 2019. Ekstrak Kayu Tegeran (*Cudrania javanensis Trecul*) sebagai Anti Jamur *Peniophora* sp. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia.* 6 (1): 74-82.
- Deka, D. dan Dhruva K. J. 2018. Optimization of Culture Parameters for Improved Production of Bioactive Metabolite by Endophytic *Geosmithia pallida* (KU693285) Isolated from *Brucea mollis* Wall ex. Kurz, An Endangered Medicinal Plant. *Journal of Pure and Applied Microbiology.* 12 (3): 1205-1213.
- Denison, S. H. 2000. pH Regulation of Gene Expression in Fungi. *Fungal Genet Biol.* 29: 61-71.
- Devi, U., Devi I. dan Singh C. 2016. Phytochemical Screening on Three Traditional Medical Plant Against Piles. *International Journal of Research Granthaalayah. Sci.* 4 (5): 99-105.
- Du, F., Fangkai Z., Feifei C., Anming W., Qiuyan W., Xiaopu Y., dan Shuling W. 2011. Advances in Microbial Heterologous Production of Flavonoids. *African Journal of Microbiology Research.* 5 (18): 2566-2574.
- Ekawati, M. A., I Wayan S. dan Sri R. S. 2017. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Daun Sembukan (*Paederia foetida* L.) serta Uji Aktivitasnya sebagai Antioksidan. *Jurnal Kimia.* 11 (1): 43-48.
- Ehrlich KC, Montalbano BG, Cotty PJ, 2005. Divergent Regulation of Aflatoxin Production at Acidic pH by Two *Aspergillus* strains. *Mycopathologia.* 159: 579–581.
- Fareza, M. S., Choironi N. A., Harwoko H. dan Sunarto S. 2018. Antibacterial Activity of Two Isolated Endophytic Extracts Assosiated with Indonesian Mangrove Plant *Rhizophora mucronata*. *Pharmaciana.* 8 (1): 169-175.

- Ferreyra, M.L. F., Sebastian P. R. dan Paula C. 2012. Flavonoids: Biosynthesis, Biological Functions, and Biotechnological Applications. *Frontiers in Plant Science*.3: 222.
- Fitria, A. N., dan Zulaika E. 2019. Aklimatisasi pH dan Pola Pertumbuhan *Bacillus cereus* S1 pada Medium MSM Modifikasi. *Jurnal Sains dan Seni ITS*. 7 (2): 39-41.
- Gazi, M. R. dan Kanda K. 2004. Optimization Of Cultural Conditions And Some Properties Of Radicalscaavenging Substances From *Sporobolomyces Salmonicolor*. *Journal Of Biological Sciences*. 7(8) :1365-1370
- Gherbawy, Y. A. dan Elhairy H. M. 2016. Endophytic Fungi Associated with High-Altitude *Juniperus* trees and Their Antimicrobial Activities. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*. 150 (1): 131-140.
- Gogoi, D. K., Deka B. H. P., Saikia R. dan Bora T. C. 2008. Optimization of Process Parameters for Improved Production of Bioactive Metabolite by A Novel Endophytic Fungus *Fusarium* sp. DF2 Isolated From *Taxus Wallichiana* of North East India. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 24 (1):1-7.
- Gu, C. B., Ma H., Ning W. J., Niu L. L., Han H. Y., Yuan X. H. Fu Y. J. 2018. Characterization, Culture Medium Optimization and Antioxidant Activity of an Endophytic Vitexin-Producing Fungus *Dichotomopilus funicola* Y3 from Pigeon Pea (*Cajanus cajan* (L.) Millsp.). *journal of Applied Microbiology*. 125 (4): 1054-1065.
- Gulmaraes, L. M., Furlan R. L., Garrido L. M., Ventura A., Padila G. dan Facciotti M. C. 2004. Effect of pH on the Production of the Antitumor Antibiotic Retamycin by *Streptomyces olindensis*. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 40: 107-111.
- Hajrin, W., Windah A. S., Yohanes J., dan Dyke G. W. 2021. Application of Simplex Lattice Design Method on The Optimisation of Deodorant Roll-on Formula of Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Jurnal Biologi Tropis*. 21 (2): 501-209.
- Handayani, C. V. 2020. Eksplorasi Fungi Endofit Daun Tumbuhan Sembukan (*Paederia foetida* L.) yang Berpotensi Sebagai Penghasil Senyawa Antibakteri. *Skripsi*. Universitas Sriwijaya.
- Haniah, M. 2008. Isolasi jamur endofit dari daun sirih (*Piper betle* L.) sebagai antimikroba terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* dan

- Candida albicans. Disertasi.* Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Hasan, A. E. Z., Nashrianto H. dan Juhaeni R. N. 2012. Optimasi Kondisi untuk Rendemen Hasil Ekstraksi Kulit Manggis (*Garcina mangostana* L.). *Fitofarmaka*. 2: 153-159.
- Hasiani, V. V., Ahmad, I., dan Rijai, L. 2015. Isolasi Jamur Endofit Dan Produksi Metabolit Sekunder Antioksidan Dari Daun Pacar (*Lawsonia inermis* L.). *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 1(4): 146-153.
- Heleno, S.A., Martins A., Queiroz M. J. R. P., Ferreira I. C. F. R. 2015. Bioactivity of Phenolic Acids: Metabolites Versus Parent Compounds: A review. *Food Chemistry*. 173: 501–513.
- Hidayat, A. F., Agus S. D. dan Ni Made I. H. A. 2020. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Sembukan (*Paederia foetida*) Terhadap *Vibrio cholerae*. *Jurnal Itapa*. 9 (4): 390-399.
- Ilmi, M. 2021. Optimum Medium for Lipase Production by Lipolytic Filamentous Fungi Isolated from Kendari Landfill Soil. *Asean Journal on Science and Technology for Development*. 38 (1): 21-27.
- Ismail, Megawati, Alimuddin A. dan Fuji A. N. 2019. Pengaruh ariasi Kondisi Fermentasi Terhadap Produksi Metabolit Antibakteri Ekstrak Isolat 15 Fungi Endofit *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 5 (2): 139-145.
- Jain, C., Shivani K. dan Rekha V. 2019. Bioactivity of Secondary Metabolites of Various Plants: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 10 (2): 494-504.
- Jain, P. dan Pundir, R. K. 2011. Efeect of Fermentation Medium, pH and Temperature Variations on Antibacterial Soil Fungal Metabolite Production. *Journal Agric Technol*. 7: 247-269.
- Jin, Q., & Matthew F. K. 2018. pH as a Primary Control in Environmental Microbiology: 1. Thermodynamic Perspective. *Frontiers in Environmental Science*. 6 (21).
- Kaya, B., Yusuf M., dan Fatma Z. S. 2012. Flavonoid Compounds Identified in *Alchemilla* L. Species Collected in the North-Eastern Black Sea Region of Turkey. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 9 (3): 418-425.

- Khare, E., Mishra J. dan Arora N. K. 2018. Multifaceted Interactions Between Endophytes and Plant: Developments and Prospects. *Frontiers in Microbiology*. 9 (2732): 1-12.
- Kimura, M., Tokai T., Takahashi-Ando N., Ohsato S., dan Fujimura M. 2007. Molecular and Genetic Studies of *Fusarium trichothecene* Biosynthesis: Pathways, Genes, and Evolution. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 71 (9): 2105–2123.
- Kuncoro, H. dan Noor E. S. 2011. Jamur Endofit, Biodiversitas, Potensi dan Prospek Penggunaannya Sebagai Sumber Bahan Obat Baru. *Jurnal Trop. Pharm. Chem.* 1 (3): 247-262.
- Kristanti, A. N. (2019). *Fitokimia*. Airlangga University Press: Surabaya.
- Kusbiantoro, D. dan Purwaningrum Y. 2018. Pemanfaatan Kandungan Metabolit Sekunder pada Tanaman Kunyit dalam Mendukung Peningkatan Pendapatan Masyarakat. *Jurnal Kultivasi*. 17 (1): 544-549.
- Lee, H. S., Song H. H., Ahn J. H., Shin C. G., Lee G. P., dan Lee C. 2008. Statistical Optimization of Growth Medium For The Production of The Entomopathogenic and Phytotoxic Cyclic Depsipeptide Beauvericin From *Fusarium oxysporum* KFCC 11363P. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 18(1), 138-144.
- Liu, Z., Shao B., Zeng G., Chen M., Li Z., Liu Y., Jiang Y., Zhong H., Liu Y., dan Yan M. 2018. Effects of Rhamnolipids on The Removal of 2, 4, 2, 4-Tetrabrominated Biphenyl Ether (BDE-47) by *Phanerochaete chrysosporium* Analyzed with a Combined Approach of Experiments and Molecular Docking. *Chemosphere*. 210: 922-930.
- Machado K. M. G., Matheus D. R., Bononi V. L. R. 2005. Ligninolytic Enzymes Production and Remazol Brilliant Blue R Decolorization by Tropical Brazilian Basidiomycetes Fungi. *Braz J Microbiol.* 36: 246–252.
- Mainardi, P. H., Valker A. F., Livia B. B. P., Rafaella C. B. S., Fabio M. S., Aladberto P., Lara D. S. 2018. Laccase Production in Bioreactor Scale Under Saline Condition by The Marine-Derived Basidiomycete *Peniophora* sp. CBMAI 1063. *Fungal Biology*. 122 (5): 302-109.
- Mandal, S. M., Chakraborty D., dan Dey S. 2010. Phenolic Acids Act as Signaling Molecules in Plant-Microbe Symbioses. *Plant Signaling and Behavior*. 5 (4): 359-368.
- Mao, X. B., Titiporn E., Somchai C. dan Jian J. Z. 2005. Optimization of Carbon Source/Nitrogen Ratio for Cordycepin Production by Submerged

- Cultivation of Medicinal Mushroom *Cordyceps militaris*. *Process Biochemistry*. 40 (5): 1667-1672.
- Mathan, S., Subramanian V. dan Nagamony S. 2013. Optimization and Antimicrobial Metabolite Production From Endophytic Fungi *Aspergillus terreus* KC 582297. *Eur J Exp Biol*. 3 (4): 138-144.
- Merlin, J. N., Christudas, I. V. S. N., Kumar, P. P., dan Agastian, P. 2013. Optimization Of Growth And Bioactive Metabolite Production: *Fusarium solani*. *Asian J Pharm Clin Res*. 6(3): 98-103.
- Miao, L. I., Kwong T. F., dan Qian P. Y. 2006. Effect of Culture Conditions on Mycelial Growth, Antibacterial Activity, and Metabolite Profiles of The Marine-Derived Fungus *Arthrinium cf saccharicola*. *Applied microbiology and biotechnology*. 72 (5): 1063-1073.
- Montgomery, D.C. 2016. *Design and Analysis of Experiments 8th Edition*. John Wiley and Sons: New York.
- Moser, S. dan Harald P. 2019. Identifying and Engineering The Ideal Microbial Terpenoid Production Host. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 103 (14): 5501-5516.
- Namir, H., Raif H., Igor M., Miro J. dan Dra E. S. 2019. Application of Thin Layer Chromatography for Qualitative Analysis of Gunpowder in Purpose of Life Prediction of Ammunition. *International Journal of Biosensors and Bioelectron*. 5 (1): 4-12.
- Nofiani, R. 2008. Urgensi dan Mekanisme Biosintesis Metabolit Sekunder Mikroba Laut. *Jurnal Natur Indonesia*. 10 (2): 120-125.
- Nosalova, G. N., Mokry J., Ather A., Khan. 2007. Antitussive Activity of The Ethanolic Extract of *Paederia foetida* (Rubiaceae Family) in Non-Anaesthetized Cats. *Acta Veterinaria Brno*. 76: 27-33.
- Nurdin, E. dan Gaby M. N. 2020. Perbandingan Variasi Media Alternatif dengan Berbagai Sumber Karbohidrat Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*. *Bionature*. 21 (1): 1-5.
- Osman, H., Rahim A. A., Norhafizah M. I. dan Bakhir N. M. 2009. Antioxidant Activity and Phenolic Content of *Paederia foetida* and *Syzygium aqueum*. *Molecules*. 14: 970-978.
- Polo, J. dan Pedro M. 2018. Evaluation of a Biostimulant (Pepton) Based in Enzymatic Hydrolyzed Animal Protein in Comparison to Seaweed Extracts on Root Development, Vegetative Growth, Flowering, and Yield

- of Gold Cherry Tomatoes Grown Under Low Stress Ambient Field Conditions. *Frontiers in Plant Science*. 8: 2261.
- Pradeep, F. S., dan Pradeep B. V. 2013. Optimization Of Pigment And Biomass Production From Fusarium moniliforme Under Submerged Fermentation Conditions. *Culture*. 5 (7) : 5260535.
- Prasetyoputri, A. dan Atmosukarto, I. 2006. Mikroba Endofit: Sumber Molekul Acuan Baru yang Berpotensi. *BioTrends*. 1 (2): 13-15.
- Qiu, J.J., Chen, W., Ding, M., Zhang M.L., Dan Zhoa, F.K. 2012. Optimization Of Penicillin G Acylase Production By Recombinat *Bacillus subtilis* Via Response Surface Analysis. *Journal Zhejiang Sci Tech Univ*. 29(9): 1028-1037.
- Quin, M. N., Christopher M. F., dan Claudia S. D. 2015. Traversing The Fungal Terpenome. *Natural Product Reports*. 31 (10): 1449-1473.
- Radji, M. 2005. Peranan Bioteknologi dan Mikroba Endofit dalam Perkembangan Obat Herbal. *Maj Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2 (3): 113-126.
- Rahmawaty, F. dan Hery T. S. 2014. Penerapan Metode Permukaan Respon Untuk Optimalisasi Proses Sealing Pada Pengemasan Produk Makanan Jelly. *Mathunesa: Jurnal Ilmiah Matematika*. 3 (1): 1-6.
- Rai, N., Priyanka K. K., Ashish V., Swanpil C. K., Pradeep M., Suvakanta B., Santosh K.S. dan Vibhav G. 2021. Plant Associated Fungal Endophytes as a Source of Natural Bioactive Compounds. *Mycology*. 12 (3): 1-21.
- Rebbapragada, D. dan Rajagopal K. 2016. Evaluation and Optimization of Antioxidant Potentiality of *Xylaria feejeensis* Hmjau22039. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 9 (2): 269-273.
- Ren, Z., Runjie S., Shuai W., Haiyun Q., Lin Y., Lu S., Baoyu Z., dan Hao L. 2017 The Biosynthesis Pathway of Swainsonine, a New Anticancer Drug from Three Endophytic Fungi. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 27 (11): 1897-1906.
- Rios, J. L., Andujar I., Recio M. C., dan Giner R. M. 2012. Lanostanoids from Fungi: A Group of Potential Anticancer Compounds. *Journal of Natural Products*. 75 (11): 2016-2044.
- Riedel, H., Divine N. A., Nay M. M. T. S., Onur K., Peter N., dan Iryna S. 2012. Elicitation And Precursor Feeding Influence Fenolic Acids Composition In *Vitis vinifera* Suspenfsion Culture. *African Journal Of Biotechnology*. 1(12): 3000-3008.

- Romero-Rodríguez, A., Maldonado-Carmona N., Ruiz-Villafán B., Koirala N., Rocha D., dan Sánchez S. 2018. Interplay Between Carbon, Nitrogen and Phosphate Utilization in The Control of Secondary Metabolite Production in *Streptomyces*. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 111 (5): 761-781.
- Rusnaeni, Desy I., Fitria L., Imelda M, dan Is I. 2016. Identifikasi Asam Mefenamat dalam Jamu Rematik yang Beredar di Distrik Heram Kota Jayapura Papua. *J. Pharmacy*. 13(1): 84-91.
- Rustamova, N., Bobakulov K., Begmatov N., Turak A., Yili A. dan Aisa H. A. 2019. Secondary Metabolites Produced by Endophytic *Pantoea anantis* Derived From Root of *Baccharoides antihelmintica* and Their Effect on Melanin Synthesis in Murine B16 Cells. *Nat Prod Res*. 1-6.
- Said, K. A. M. dan Mohammed A. M. A. 2015. Overview on the Response Surface Methodology (RSM) in Extraction Processes. *Journal of Applied Science & Process Engineering*. 2 (1): 8-17.
- Sanchez, S., Chávez A., Forero A., García-Huante Y., Romero A., Sánchez M., Diana R., Brenda S., Mariana A., Silvia G. T., Romina R. S., Elizabeth L., dan Ruiz B. 2010. Carbon Source Regulation of Antibiotic Production. *The Journal of Antibiotics*. 63 (8): 442-459.
- Sánchez, S. N. F., Salas-Coronado, R., Hernández-Carlos B., dan Villanueva-Cañongo C. 2019. Shikimic Acid Pathway in Biosynthesis of Phenolic Compounds. *Plant physiological Aspects of Phenolic Compounds*. 1: 1-15.
- Santos, B. R. C., Vieira, G. A., Collins, C., Fernandes, T. C. C., Marin-Morales, M. A., Murray, P. dan Sette, L. D. 2016. Enhanced Textile Dye Decolorization by Marine-Derived Basidiomycete *Peniophora* sp. CBMAI 1063 Using Integrated Statistical Design. *Environmental Science and Pollution Research*. 23(9): 8659-8668.
- Sandey, K., Aharwal R. P., Kumar S. dan Sandhu S. S. 2015. Production and Optimization of Antibacterial Metabolites from Endophytic Fungi *Nigrospora* sp. ML# 3. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 5 (11): 031-037.
- Schmidt-Dannert, C. 2014. Biosynthesis of Terpenoid Natural Products in Fungi. *Biotechnology of Isoprenoids*. 148: 19-61.
- Sentat, T., Fitri H. dan Ellen I. 2020. Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Herba Sembukan (*Paederia foetida* L.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus*

- musculus)* yang Diinduksi dengan Asam Asetat. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina.* 5 (2): 358-363.
- Setiawan, M. A. dan Mus D. 2018. Uji Daya Hambat Antibakteri Fungi Endofit Daun Beluntas (*Pluchea indica* (L.) Less.) Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia.* 4 (1): 53-60.
- Setyorini, S. D. dan Eriyanto Y. 2016. Peningkatan Kandungan Metabolit Sekunder Tanaman Aneka Kacang sebagai Respon Cekaman Biotik. *Iptek Tanaman Pangan.* 11 (2): 167-174.
- Shankar, S. dan Shikha N. 2014. Effect of Metal Ions and Redox Mediators on Decolorization of Synthetic Dyes by Crude Laccase form a Novel White rot Fungus *Peniophora* sp. (NFCCI-2131). *Appl Biochem Biotechnol.* 175 (1): 635-647.
- Shu, C. H. (2007). Fungal Fermentation for Medicinal Products. In *Bioprocessing for Value-Added Products from Renewable Resources.* 447-463).
- Shwab, E. K. dan Nancy P. K. 2008. Regulation of Secondary Metabolite Production in Filamentous Ascomycetes. *Mycological Research.* 112 (2): 225-230.
- Sunaryonto, R., Diana N., Asep R., Siti N. dan Khaswar S. 2018. Optimasi Media Kultivasi Senyawa Aktif *Penicillium lagena* sebagai Antifungi Patogen *Phellinus lamaoensis* dengan Menggunakan Respon Surface Methodology. *Prosiding Seminar Nasional Lahan Suboptimal 2018*, Palembang.
- Sunitha, V. H., Ramesha A., Savitha J. dan Srinivas C. 2012. Amylase Production by Endophytic Fungi *Cylindrocephalum* sp. Isolated From Medicinal Plant *Alpina calcarata* (Haw.) Roscoe. *Brazilian Journal of Microbiology.* 43 (3).
- Syamsi, N., Kuswytasari N. D., dan Shovitri M. 2019. Pengaruh 1 ppm Ion Fe²⁺ dan Variasi pH Terhadap Aktivitas Alkana Hidroksilase Jamur *Aspergillus terreus*. *Jurnal Sains dan Seni ITS.* 8 (2): 57-60.
- Syukria, I. Z. 2018. Keanekaragaman Bakteri Endofit dan Potensinya untuk Menghasilkan Biopestisida. *Disertasi.* Universitas Andalas.
- Tabarez, M.R. 2005. Discovery of the New Antimicrobial Compound 7-o-malonyl Macrolactin a. *Dissertation Van Der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultat.* Universitat Carolo-Wilhelmina: Jerman
- Tan, R. X., dan Zou, W. X. 2001. Endophytes: A Rich Source Of Functional Metabolites. *Natural product reports.* 18(4): 448-459.

- Thakur, D., Bora T. C., Bordoloi G. N., dan Mazumdar S. 2009. Influence of Nutrition and Culturing Conditions for Optimum Growth and Antimicrobial Metabolite Production by *Streptomyces* sp. 201. *Journal de Mycologie Medicale*. 19 (3): 161-167.
- Trinh, D. K., Quyen D. H., Do T. T., Nguyen T. T. H., Nghiem N. M. 2013. Optimization of Culture Conditions and Medium Components for Carboxymethyl Cellulase (CMCase) Production by a Novel Basidiomycete Strain *Peniophora* sp. NDVN01. *Iranian Journal of Biotechnology*. 2 (4): 251-259.
- Tudzynski, B. 2014. Nitrogen regulation of fungal secondary metabolism in fungi. *Frontiers in microbiology*. 5 : 656.
- Tura, D., Zmitrovich I. V., Wasser S. P. dan Nevo E. 2007. The Genus *Peniophora* in Israel (Highlighting The Variability of *Peniophora quercina*). *Mycotaxon*. 101: 385-393.
- Ullah, A. H. dan Sethumadhavan K. 2003. PhyA Gene Product of *Aspergillus Ficuum* and *Peniophora lycii* Produces Dissimilar Phytases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 303 (2): 463-468.
- Wawrzyn, G. T., Sarah E. B., dan Claudia S. 2012. Discovery and Characterization of Terpenoid Biosynthetic Pathways of Fungi. *Methods in Enzymology*. 515: 83-105.
- Willemse, T., Maarten L. D. M., Aleksander D. B., Sofie L. D., M., dan Wim K. S. 2020. Alkaloids from Marine Fungi: Promising Antimicrobials. *Antibiotics*. 9 (340): 1-26.
- Wu, S. H. 2002. A Study of *Peniophora* species in Taiwan With Clamped Hyphae. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*. 43: 241-250.
- Wulandari, E.Y.L.K., Bisri, M., dan Harisuseno, D. 2018. Application of Stratified Filter And Wetland To Stabilize The Temperature And pH Of Blackwater. *International Journal Of Civil Engineering And Technology*. 9(9):1574-1582.
- Zahwa, E. D. 2021. Optimasi Produksi Metabolit Sekunder Fungi Endofit Daun Gelam (*Melaleuca cajuputi* Powell.) dengan Variasi Sumber Karbon, Nitrogen, dan pH. *Skripsi*. Universitas Sriwijaya: Indralaya.
- Zarei, O., Dastmalchi S., dan Hamzeh-Mivehroud M. 2016. A Simple and Rapid Protocol For Producing Yeast Extract From *Saccharomyces cerevisiae*

Suitable For Preparing Bacterial Culture Media. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 15 (4): 907.

Zhang, Z. Z., Li X. X., Chu Y. N., Zhang M. X., Wen Y. Q., Duan C. Q., dan Pan Q. H. 2012. Three Types of Ultraviolet Irradiation Differentially Promote Expression of Shikimate Pathway Genes and Production of Anthocyanins in Grape Berries. *Plant Physiology and Biochemistry.* 57: 74-83.

Zuhri, R., Agustien, A., Dan Rilda, Y. 2013. Pengaruh Konsentrasi Sumber Karbon Dan Nitrogen Terhadap Produksi Protease Alkali Dari *Bacillus* Sp. M1.2.3 Termofilik. *Prosiding Semirata.* 1(1).