

CHAPTER 8

DATABASE MORFOLOGI DAN SENYAWA MIKROB SEBAGAI DATASET ARTIFICIAL INTELLIGENCE UNTUK PERCEPATAN PENGEMBANGAN OBAT ANTI-INFEKSI DARI SUMBER DAYA MIKROB INDONESIA

Danang Waluyo, Anis Herliyati Mahsunah, Dyah Noor Hidayati, Avi Nurul Oktaviani, Ariza Yandwiputra Besari, Kiki Rizkia Afrianti, Kristiningrum, Suryani, Amila Pramisanidi, Imam Civi Cartealy, Bayu Rizki Maulana, Nuki Bambang Nugroho, & Erwahyuni Endang Prabandari

Organisasi Riset Pengkajian dan Penerapan Teknologi (OR PPT) BRIN

ABSTRAK

Dalam rangka mengetahui potensi keragaman mikrob Indonesia sebagai sumber senyawa alami, Balai Bioteknologi-BRIN mengoleksikan mikrob dari berbagai lokasi di Indonesia. Selanjutnya, BRIN bekerja sama dengan mitra riset dari Indonesia dan Jepang dalam proyek Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development Program (SATREPS) dalam fase I dari tahun 2015 sampai 2020 dan dalam fase II dari tahun 2021 hingga 2026 untuk penemuan senyawa obat dari mikrob. Alur pencarian senyawa obat dari mikrob dimulai dari kegiatan eksplorasi mikrob (isolasi dan identifikasi mikrob) dari berbagai jenis sampel alami (tanah, tumbuhan, serasah, hewan laut, dan lain-lain) melalui waktu yang cukup panjang, yakni antara 10–20 tahun. Salah satu tahap kritis dalam proses penemuan senyawa obat (*drug discovery*) dari mikrob adalah tahap identifikasi mikrob. Secara umum, proses identifikasi mikrob dilakukan secara molekuler. Namun, proses ini membutuhkan waktu dan biaya yang besar, terlebih bila menangani mikrob dalam jumlah yang banyak dan khususnya mikrob dari golongan fungi yang memiliki bentuk morfologi mikrob tertentu. Proses identifikasi berbasis morfologi dilakukan melalui pengamatan dengan mikroskop. Namun, identifikasi mikrob ini sangat tergantung dari pengalaman yang dimiliki personel pelaksana dan akan menyulitkan apabila mengidentifikasi mikrob yang baru.

Kecerdasan artifisial (KA) dapat membantu mengidentifikasi mikrob berbasis morfologi. Dalam hal ini, KA membantu personel dalam menganalisis gambar morfologi suatu mikrob, sehingga proses ini dapat dilakukan secara cepat dan akurat. TKA juga diharapkan dapat membantu personel dalam menemukan mikrob baru yang belum pernah ditemukan sebelumnya, sehingga dapat meningkatkan nilai dari mikrob asli Indonesia tersebut.

Kata kunci: kecerdasan artifisial, identifikasi mikrob, morfologi, senyawa mikrob, *drug discovery*

D. Waluyo, A. H. Mahsunah, D. N. Hidayati, A. N. Oktaviani, A. Y. Besari, K. R. Afrianti, Kristiningrum, Suryani, A. Pramisanidi, I. C. Cartealy, B. R. Maulana, N. B. Nugroho, and E. E. Prabandari
Organisasi Riset Pengkajian dan Penerapan Teknologi (OR PPT) BRIN, e-mail: anis003@brin.go.id

@2023 Kolaborasi Riset dan Inovasi Industri Kecerdasan Artifisial (KORIKA) & Penerbit BRIN
D. Waluyo, A. H. Mahsunah, D. N. Hidayati, A. N. Oktaviani, A. Y. Besari, K. R. Afrianti, Kristiningrum, Suryani, A. Pramisanidi, I. C. Cartealy, B. R. Maulana, N. B. Nugroho, and E. E. Prabandari, "Database Morfologi dan senyawa mikrob sebagai *dataset artificial intelligence* untuk percepatan pengembangan obat anti-infeksi dari sumber daya mikrob Indonesia," in *Prosiding Use Cases Artificial Intelligence Indonesia: Embracing Collaboration for Research and Industrial Innovation in Artificial Intelligence*, B. R. Trilaksono, H. Riza, A. Jarin, N. D. S. Darmayanti, and S. Liawatimena, Eds. Jakarta: Penerbit BRIN, Februari 2023, ch. 8, pp. 85-96, doi: 10.55981/brin.668.c543
ISBN: 978-623-8052-49-3, E-ISBN: 978-623-8052-50-9

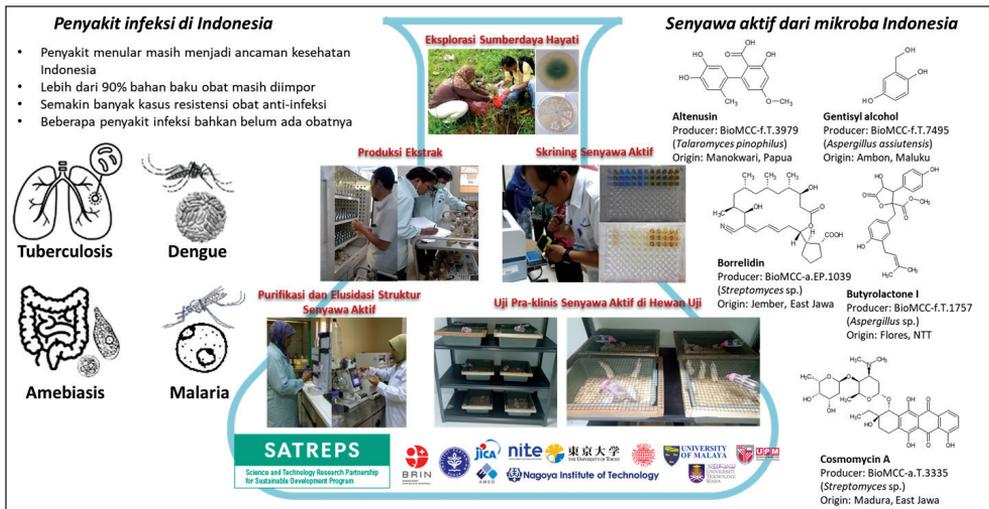
A. PENDAHULUAN

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara yang memiliki keragaman hayati terbesar di dunia. Sumber daya hayati yang meliputi bakteri, hewan, hingga tumbuhan ini telah dimanfaatkan oleh manusia untuk mengatasi berbagai permasalahannya, termasuk untuk mengatasi penyakit. Makhluk hidup ini membuat berbagai macam jenis senyawa kimia unik, yang kemudian dikenal secara luas sebagai senyawa alami (*natural compounds*). Dari sekitar satu juta senyawa alami yang telah ditemukan hingga saat ini, 40% di antaranya dibuat oleh mikrob [1]. Lebih dari itu, 85% senyawa dari mikrob tersebut dibuat oleh fungi (jamur) dan aktinomiset (bakteri berfilamen) [1][2]. Hal ini menunjukkan pentingnya kedua golongan mikrob ini sebagai sumber senyawa alami. Untuk mengetahui potensi keragaman mikrob Indonesia sebagai sumber senyawa alami, Balai Bioteknologi-BRIN mengisolasi mikrob dari berbagai lokasi di Indonesia. Hingga saat ini, lebih dari 27 ribu isolat mikrob dari golongan fungi dan aktinomiset telah dikoleksi dan disimpan di dalam Biotech Center-BRIN Microbial Culture Collection (BioMCC) [3]. Sebanyak 21% spesies koleksi aktinomiset dan 11% genus fungi di BioMCC diketahui unik dari Indonesia, mengindikasikan potensinya yang besar sebagai sumber untuk pengembangan berbagai produk yang bermanfaat untuk manusia [3].

Di sisi lain, penyakit menular masih menjadi permasalahan kesehatan. Indonesia masih menjadi negara endemik untuk beberapa penyakit menular utama dunia, termasuk tuberkulosis, demam berdarah dengue (DBD), malaria, dan amebiasis [4]. Hampir seluruh bahan baku obat (>90%) di Indonesia diimpor dari luar negeri [5]. Selain itu, kasus resistansi obat penyakit menular banyak dilaporkan akhir-akhir ini, sebagaimana terjadi pada penyakit malaria dan tuberkulosis [6][7]. Beberapa penyakit menular bahkan belum ditemukan obatnya, termasuk DBD dan Covid-19 yang saat ini menjadi pandemi global.

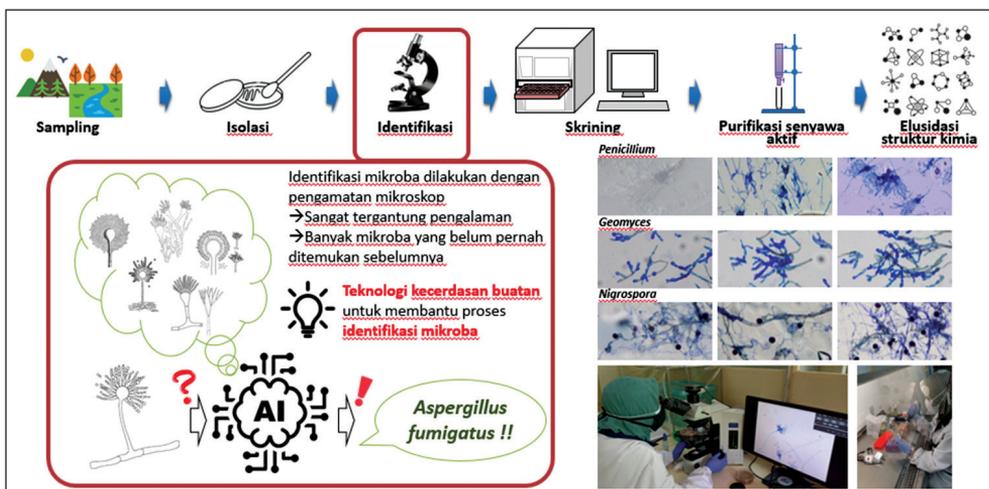


Gambar 1. Koleksi Mikrob Balai Bioteknologi-BRIN



Gambar 2. Pengembangan Obat dari Sumber Daya Mikrob Indonesia

Keragaman sumber daya hayati Indonesia, khususnya sumber daya mikrob, menjadi sumber yang menarik dalam upaya pengembangan obat baru. Pemanfaatan sumber daya mikrob Indonesia untuk pengembangan obat telah dilakukan oleh BRIN bersama dengan mitra riset dari Indonesia dan Jepang melalui proyek Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development Program (SATREPS) sejak tahun 2015 hingga 2020 [3] dan dilanjutkan ke fase II mulai tahun 2021 hingga 2026 mendatang. Beberapa senyawa aktif anti-malaria dan anti-amebiasis telah berhasil ditemukan dan ini menunjukkan besarnya potensi mikrob sebagai sumber untuk pencarian obat [3][8][9][10][11].



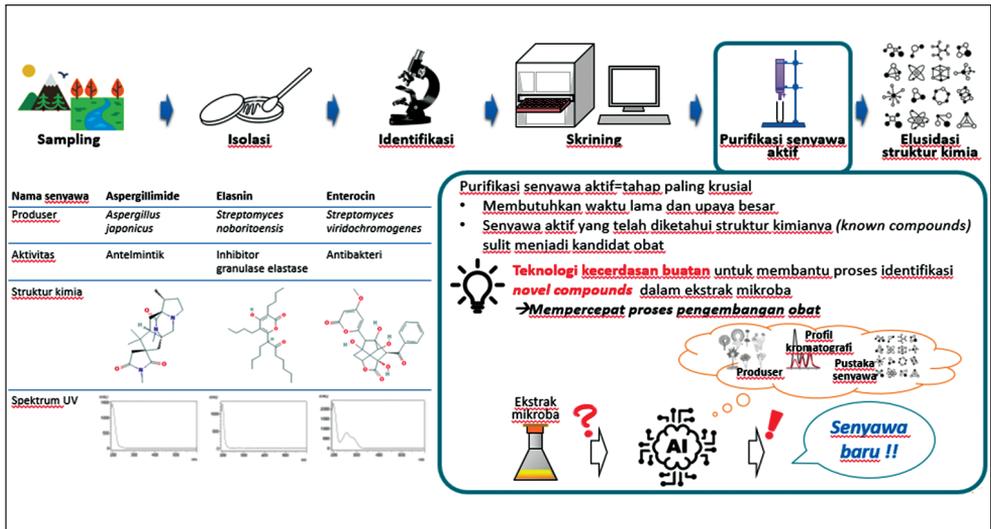
Gambar 3. Alur Pencarian Senyawa Obat dari Mikrob

Alur pencarian senyawa obat dari mikroba dimulai dari kegiatan eksplorasi mikroba (isolasi dan identifikasi mikroba) dari berbagai jenis sampel alami (tanah, tumbuhan, serasah, hewan laut, dan lain-lain). Ekstrak dari mikroba yang didapatkan itu diuji potensinya melalui proses skrining. Senyawa aktif di dalam ekstrak yang menunjukkan potensi diisolasi dan dimurnikan, untuk selanjutnya dievaluasi strukturnya. Senyawa aktif yang dapat menjadi senyawa kandidat obat adalah senyawa yang memenuhi beberapa kriteria, antara lain memiliki aktivitas penghambatan patogen yang tinggi dan aktivitas toksisitas yang rendah, dan dibuktikan melalui serangkaian uji praklinis dan uji klinis. Selain itu, senyawa kandidat obat perlu berupa senyawa baru (novel), karena industri farmasi sangat peduli dengan kekayaan intelektual dari senyawa obat yang akan diproduksi. Untuk itulah, biasanya pengembangan senyawa obat membutuhkan waktu yang cukup panjang antara 10–20 tahun [12].

Salah satu tahap kritis dalam proses penemuan senyawa obat (*drug discovery*) dari mikroba adalah tahap identifikasi mikroba. Secara umum, proses identifikasi mikroba dilakukan secara molekuler. Namun, proses ini membutuhkan waktu dan biaya yang besar, terlebih bila menangani mikroba dalam jumlah yang banyak. Selain itu, khusus untuk mikroba dari golongan fungi, bentuk morfologi mikroba menjadi faktor utama dalam proses identifikasi [13]. Proses identifikasi berbasis morfologi ini mudah dan cepat karena dilakukan melalui pengamatan dengan mikroskop. Namun, identifikasi mikroba berbasis morfologi ini sangat tergantung pada pengalaman yang dimiliki personel pelaksana karena banyak sekali jenis fungi yang memiliki bentuk morfologi yang berbeda. Selain itu, masih banyak mikroba yang belum pernah ditemukan selama ini, sehingga menyulitkan proses identifikasi.

Teknologi kecerdasan artifisial (TKA) telah banyak digunakan untuk membantu dan mempercepat suatu proses yang berbasis pada pengalaman [14]. Dalam proses identifikasi mikroba berbasis morfologi, TKA dapat membantu personel dalam menganalisis gambar morfologi suatu mikroba sehingga proses ini dapat dilakukan secara cepat dan akurat [15]. TKA juga diharapkan dapat membantu personel dalam menemukan mikroba baru yang belum pernah ditemukan sebelumnya sehingga dapat meningkatkan nilai dari mikroba asli Indonesia tersebut.

Tahap purifikasi senyawa aktif juga menjadi tahap kritis dalam proses pencarian senyawa obat dari mikroba. Purifikasi senyawa aktif dilakukan dengan melihat karakteristik fraksi ekstrak mikroba berupa profil kromatografi dan tingkat aktivitasnya melalui analisis bioassay. Tahap ini membutuhkan waktu dan upaya yang besar. Sebagaimana telah disampaikan sebelumnya, senyawa aktif yang telah diketahui struktur kimianya (*known compounds*) akan sulit untuk dikembangkan menjadi senyawa kandidat obat dengan alasan kekayaan intelektual (paten). Jadi, prediksi dini senyawa aktif yang ada di dalam ekstrak mikroba yang menjadi target proses purifikasi senyawa aktif menjadi salah satu kunci keberhasilan pengembangan obat dari mikroba.



Gambar 4. Tahap Kritis pada Purifikasi Senyawa Aktif

Teknologi kecerdasan artifisial (TKA) dapat pula diaplikasikan untuk membantu proses identifikasi *known compounds* di dalam ekstrak mikroba berdasarkan data-data yang tersedia, termasuk profil kromatografi dan jenis produsernya. Prediksi senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak dapat membantu pemilihan ekstrak aktif yang akan menjadi target purifikasi senyawa aktif sehingga efisiensi proses pencarian senyawa aktif dapat ditingkatkan.

B. TUJUAN DAN TARGET LUARAN

1. Tujuan

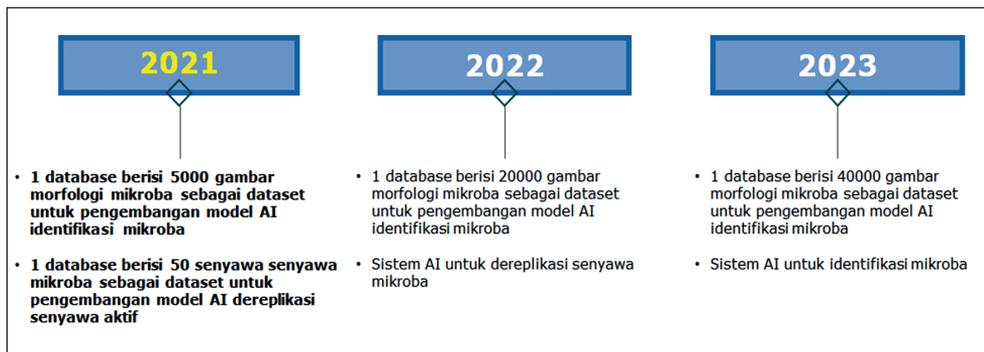
Menguasai dan mengaplikasikan teknologi kecerdasan artifisial dapat mempercepat pengembangan obat anti-infeksi dari sumber daya mikroba Indonesia melalui pembuatan sistem identifikasi mikroba Indonesia dan sistem identifikasi *known compounds* dalam ekstrak mikroba.

2. Target Luaran

TAHUN	IDENTIFIKASI SUMBER DAYA MIKROB	BIOASSAY SUMBER DAYA MIKROB
2021	Satu buah database yang berisi 5000 gambar morfologi isolat mikroba Indonesia yang telah teridentifikasi sebagai dataset model AI untuk identifikasi mikroba	Satu buah database yang berisi 50 senyawa dari sumber daya mikroba/hayati lainnya sebagai dataset model AI untuk identifikasi <i>known compounds</i> di dalam ekstrak mikroba

C. PETA JALAN KEGIATAN

Sebagaimana dijelaskan sebelumnya, jumlah *dataset* yang akan digunakan dalam pengembangan model kecerdasan artifisial akan menentukan keakuratan model tersebut. Untuk sistem identifikasi mikrob, *database* yang tengah dibangun ini ditargetkan memiliki lebih dari 40 ribu gambar morfologi mikrob dari berbagai jenis fungi di tahun 2023. Sementara itu, untuk *database* senyawa mikrob, senyawa-senyawa yang telah dipublikasi sebelumnya akan diintegrasikan dalam *database* yang akan digunakan oleh sistem identifikasi *known compounds*.



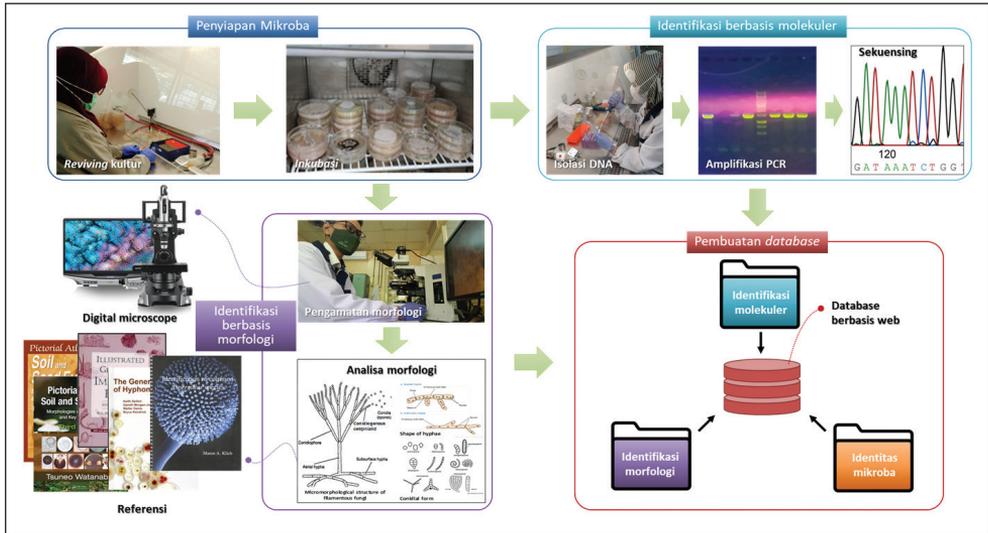
Sumber: diolah dari Program Manual Kegiatan SDHI 2021

Gambar 5. Peta Jalan Kegiatan

D. METODE

1. Pembuatan *Database* Morfologi Mikrob

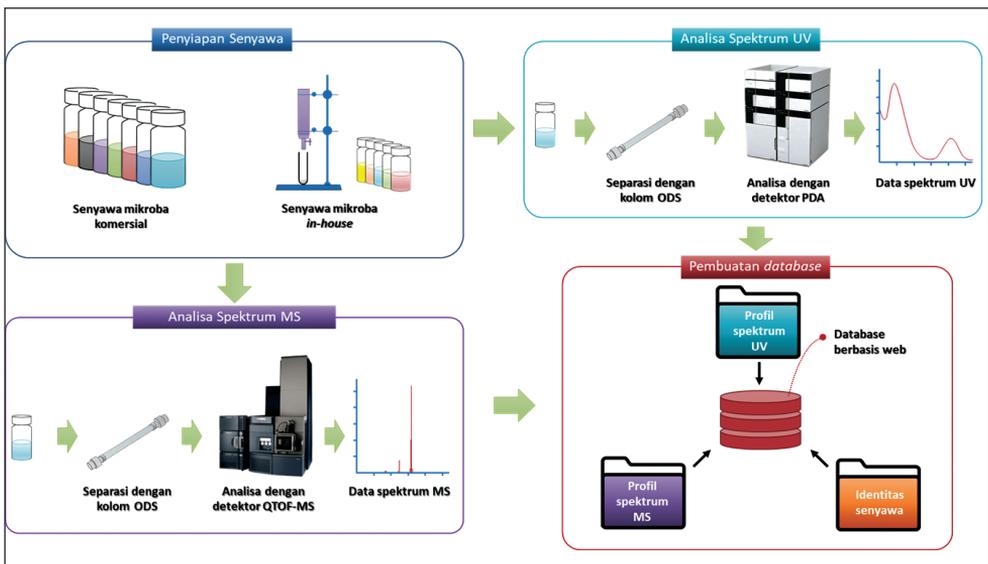
Pengembangan *database* morfologi mikrob dilakukan dengan metode sebagai berikut. Mikrob dibangunkan (*reviving*) dari stok kultur yang disimpan dalam *deep freezer* (-80°C) di media pertumbuhan. Setelah diinkubasi selama beberapa hari, morfologi dari mikrob tersebut diamati menggunakan mikroskop digital. Morfologi mikrob tersebut dianalisis berdasarkan referensi yang biasa digunakan secara umum oleh para taksonom mikrob di dunia. Identitas mikrob tersebut juga dianalisis secara molekuler sehingga hasil identifikasi mikrob dapat terjamin kebenarannya. Data gambar morfologi mikrob, data identifikasi secara molekuler, serta data identitas mikrob lainnya (lokasi, jenis sumber sampel, metode isolasi, dan lain-lain) diintegrasikan dalam suatu *database* berbasis web untuk kemudahan akses.



Gambar 6. Metode Pembuatan *Database* Morfologi Mikrob

2. Pembuatan *Database* Senyawa Mikrob

Pengembangan *database* senyawa mikrob dilakukan dengan metode sebagai berikut. Senyawa mikrob, baik komersial maupun yang didapat dari hasil penelitian sebelumnya, disiapkan dalam bentuk larutan di dalam pelarut tertentu. Profil kromatografi (UV dan MS) dianalisis dengan HPLC-PDA dan UPLC-QTOF/MS. Data spektrum UV dan MS yang didapatkan diintegrasikan dengan data identitas senyawa tersebut (produser, bioaktivitas, dan lain-lain) dalam bentuk *database* berbasis web untuk kemudahan akses.



Gambar 7. Metode Pembuatan *Database* Senyawa Mikrob

E. KEMAJUAN KEGIATAN

Progres kegiatan tahun 2021 ditampilkan pada Gambar 7. Gambar morfologi mikrob yang telah terkumpul hingga akhir November 2021 sebanyak 7.357 buah. Jumlah ini telah melebihi target pengumpulan gambar sebanyak 5.000 buah pada akhir 2021. Penggunaan mikroskop digital terbukti membantu mempercepat proses pengambilan data gambar morfologi mikrob ini dibandingkan mikroskop konvensional karena dapat melakukan pengamatan morfologi secara langsung dari media dengan tingkat perbesaran yang tinggi tanpa harus melakukan preparasi sampel secara khusus. Jumlah senyawa yang telah didapatkan data spektrum UV dan MS adalah sebanyak lima puluh senyawa pada akhir November 2021 sehingga target pada 2021 ini telah tercapai.

Tabel 1. Progres Kegiatan Pengembangan *Database* Mikrob

KEGIATAN	KINERJA (per 23 November 2021)
Melaksanakan pengambilan gambar morfologi mikroba Indonesia teridentifikasi	<p>Realisasi (gambar) 7357</p> <p>Triwulan I II III IV</p> <p>Target (gambar) 500 1500 4000 5000</p>
Melaksanakan pengambilan data sifat fisika-kimia senyawa mikroba	<p>Realisasi (senyawa) 50</p> <p>Triwulan I II III IV</p> <p>Target (senyawa) 5 20 40 50</p>

Dari 7.357 data gambar morfologi mikrob yang telah didapatkan, sebanyak 5.108 gambar (69%) memiliki kualitas yang baik (ciri utama yang digunakan dalam identifikasi mikrob berbasis morfologi terlihat jelas). Data gambar ini didapatkan dari total 51 genus/kelas mikrob. Data morfologi ini telah diintegrasikan ke dalam *database* mikrob BioMCC.

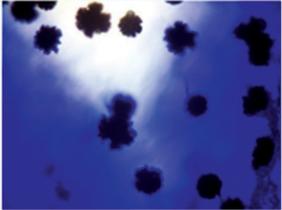
Database senyawa mikrob yang telah dibangun berisi senyawa mikrob yang dibuat oleh mikrob dari kelas aktinomiset, fungi, dan bakteri. Seluruh larutan senyawa mikrob ini disimpan pada suhu rendah (-30°C). Data spektrum UV dan MS dari masing-masing senyawa telah didapat dan diintegrasikan dengan *database* senyawa mikrob. *Database* ini telah diintegrasikan dengan laman web BioMCC untuk memudahkan akses.

Ringkasan koleksi mikrob di dalam *database* mikrob BioMCC ditampilkan dalam Gambar 7. Selain komposisi genus/kelas mikrob yang dikoleksi, *database* ini juga menampilkan jumlah mikrob yang dikoleksi berdasarkan sumber sampel, kategori, dan tahun saat mikrob tersebut diisolasi.

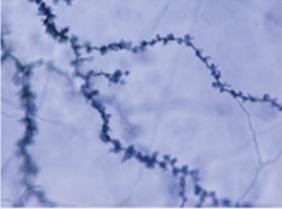
BioMCC Home Collection Compound Services Research Resources About Us Portal

FIND DATA 

Aspergillus assiutensis
f.EP.2337
 Owner : Balai Bioteknologi BPPT
 Location : Gresik
 Source : Diseased plant
 Growth Medium : MEA
 Isolation Method : Surface sterilization method
 IMG : f.EP.2337_Aspergillus_1.JPG



Aureobasidium melanogenum
f.PL.1138
 Owner : Balai Bioteknologi BPPT
 Location : Tangerang Selatan
 Source : Litter
 Growth Medium : MEA
 Isolation Method : Washing Method
 IMG : f.PL.1138_Aureobasidium_1.JPG



Calcarisporium sp.
f.MO.176
 Owner : Balai Bioteknologi BPPT
 Location : Kebumen
 Source : Binatang laut
 Growth Medium : PDA
 Isolation Method : Serial dilution
 IMG : f.MO.176_Calcarisporium_1.JPG



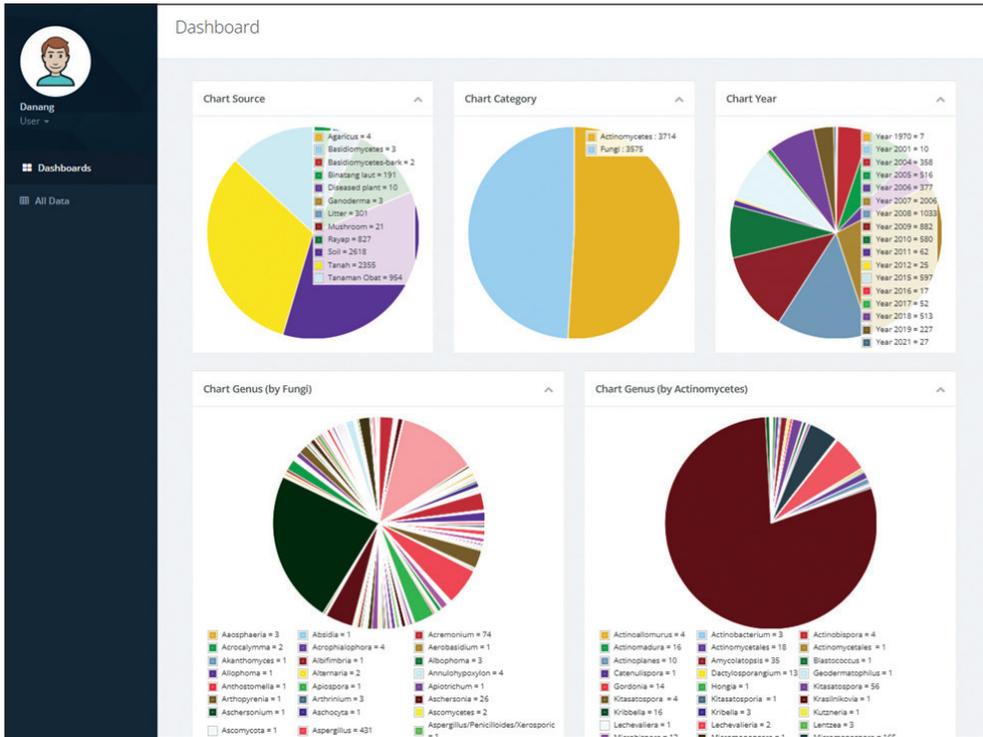
Purpureocillium sp.
f.T.7282
 Owner : Balai Bioteknologi BPPT
 Location : Ambon
 Source : Tanah
 Growth Medium : PDA
 Isolation Method : Wet Method
 IMG : f.T.7282_Purpureocillium_1.JPG



Rhinocladiella sp.
f.PL.488
 Owner : Balai Bioteknologi BPPT
 Location : Jogjakarta
 Source : Litter
 Growth Medium : PDA
 Isolation Method : Moist chamber method
 IMG : f.PL.488_Rhinocladiella_1.JPG



Gambar 8. Contoh Database Senyawa Mikrob di BioMCC



Gambar 9. Layar Dashboard Database BioMCC

The All Data page displays a table of Microbial Data. The table shows the following entries:

Isolate Code	Access Code	Category	Genus	Species	Source	Location	Isolation Method	View	Edit
a.AT.BD.28-10	a.T.3501	Actinomycetes	Streptomyces	coeruleofuscus	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.28-11	a.T.3502	Actinomycetes	Streptomyces	sp.	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.28-9	a.T.3500	Actinomycetes	Streptomyces	phaeochromogenes	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.40.10	a.T.3412	Actinomycetes	Streptomyces	olvoviridis	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.40.11	a.T.3413	Actinomycetes	Streptomyces	sp.	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.40.12	a.T.3414	Actinomycetes	Streptomyces	sp.	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.42-8	a.T.3433	Actinomycetes	Streptomyces	panacraclidis	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.42-9	a.T.3434	Actinomycetes	Streptomyces	sp.	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.44-4	a.T.3438	Actinomycetes	Streptomyces	novaecaesaraeae	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit
a.AT.BD.44-5	a.T.3439	Actinomycetes	Streptomyces	sp.	Soil	Bondowoso	Acid treatment	View	Edit

Gambar 10. Layar All Data pada Aplikasi Database BioMCC

Daftar nama dan identitas utama mikroba yang dikoleksi di BioMCC ditampilkan dalam *database*, seperti pada Gambar 10. Detail identitas masing-masing mikroba dapat dilihat dengan klik tombol “*view*” di bagian kanan layar.

Database mikroba tersebut telah diintegrasikan ke dalam laman BioMCC dengan alamat sebagaimana yang tercantum sehingga *database* tersebut dapat menjadi salah satu referensi bagi masyarakat, khususnya untuk studi taksonomi. *Database* senyawa mikroba yang telah dibangun berisi senyawa mikroba yang dibuat oleh mikroba dari kelas aktinomiset, fungi, dan bakteri. Jenis senyawa yang telah masuk dalam *database* ditampilkan dalam tabel yang ada di sebelah kanan layar. Seluruh larutan senyawa mikroba ini disimpan di suhu rendah (-30°C). Data spektrum UV dan MS dari masing-masing senyawa telah didapatkan dan diintegrasikan dengan *database* senyawa mikroba. *Database* ini telah diintegrasikan dengan laman web BioMCC untuk memudahkan akses.

F. KESIMPULAN

Melalui kegiatan ini, sebanyak lebih dari 5.000 data morfologi mikroba dan lima puluh data fisiko-kimia senyawa mikroba telah didapatkan. Sistem *database* gambar morfologi mikroba dan senyawa mikroba juga telah dikembangkan, dan data-data tersebut telah dimasukkan dalam *database* ini. *Database* ini juga telah diintegrasikan dalam laman web BioMCC untuk kemudahan akses.

Di masa mendatang, jumlah data gambar morfologi mikroba dari beberapa jenis fungi lainnya akan ditingkatkan. Sistem identifikasi mikroba berbasis morfologi menggunakan TKA akan ditingkatkan akurasi menggunakan teknik *machine learning*. Selain itu, sistem prediksi senyawa mikroba dalam ekstrak berbasis spektrum UV dan MS akan dikembangkan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] J. Bérdy, “Bioactive microbial metabolites,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 58, no. 1, pp. 1–26, Jan. 2005, doi: 10.1038/ja.2005.1.
- [2] J. Solecka, J. Zajko, M. Postek, dan A. Rajnisz, “Biologically active secondary metabolites from *Actinomycetes*,” *Cent. Eur. J. Biol.*, vol. 7, no. 3, pp. 373–390, 2012, doi: 10.2478/s11535-012-0036-1.
- [3] D. Waluyo dkk., “Exploring natural microbial resources for the discovery of anti-malarial compounds,” *Parasitol. Int.*, vol. 85, p. 102432, 2021, doi: 10.1016/j.parint.2021.102432.
- [4] Kementerian Kesehatan RI, *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021.

- [5] R. Raharni, S. Supardi, dan I. D. Sari, “Kemandirian dan ketersediaan obat era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN): Kebijakan, harga, dan produksi obat,” *Media Penelit. dan Pengemb. Kesehat.*, vol. 28, no. 4, pp. 219–228, Dec. 2018, doi: 10.22435/mpk.v28i4.269.
- [6] A. M. Dondorp dkk., “Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 5, pp. 455–467, Jul. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0808859.
- [7] K. J. Seung, S. Keshavjee, dan M. L. Rich, “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis,” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 5, no. 9, p. a017863, Sep. 2015, doi: 10.1101/cshperspect.a017863.
- [8] A. Pramisandi, H. Harmita, dan A. H. Mahsunah, “Bioguided-fractionation of butanolic extract of Banjarmasin soil fungus biomcc-F.T.3762 fermentative broth against plasmodium falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase,” *J. Ilmu Kefarmasian Indones.*, vol. 15, no. 1, p. 1, Apr. 2017, doi: 10.35814/jifi.v15i1.445.
- [9] A. Pramisandi dkk., “Gentisyl alcohol and homogentisic acid: Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors isolated from fungi,” *J. Gen. Appl. Microbiol.*, vol. 67, no. 3, p. 2020.08.004, 2021, doi: 10.2323/jgam.2020.08.004.
- [10] A. Pramisandi dkk., “Microbial inhibitors active against Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase derived from an Indonesian soil fungus, Talaromyces pinophilus BioMCC-f.T.3979,” *J. Gen. Appl. Microbiol.*, vol. 66, no. 5, pp. 273–278, Jul. 2020, doi: 10.2323/jgam.2019.11.007.
- [11] M. Mori dkk., “Identification of natural inhibitors of Entamoeba histolytica cysteine synthase from microbial secondary metabolites,” *Front. Microbiol.*, vol. 6, no. SEP, pp. 1–10, 2015, doi: 10.3389/fmicb.2015.00962.
- [12] N. Berdigaliyev dan M. Aljofan, “An overview of drug discovery and development,” *Future Med. Chem.*, vol. 12, no. 10, pp. 939–947, Mei 2020, doi: 10.4155/fmc-2019-0307.
- [13] W. Tsuneo, *Pictorial Atlas of Soil and Seed Fungi: Morphologies of Cultured Fungi and Key to Species, Third Edition*. CRC Press, 2010.
- [14] H. Zhu, “Big data and artificial intelligence modeling for drug discovery,” *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 60, no. 1, pp. 573–589, Jan. 2020, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023324.
- [15] K. P. Smith, A. D. Kang, dan J. E. Kirby, “Automated Interpretation of blood culture gram stains by use of a deep convolutional neural network,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 56, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1128/JCM.01521-17.