

# SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202414142, 9 Februari 2024

## Pencipta

Nama : **Dr.dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A., Ph.D**  
Alamat : Jl. Lapangan Merah No. 124, RT.02/RW. 04, Pondok Aren , Pondok Aren, Tangerang Selatan, Banten, 15224  
Kewarganegaraan : Indonesia

## Pemegang Hak Cipta

Nama : **Dr.dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A., Ph.D**  
Alamat : Jl. Lapangan Merah No. 124, RT.02/RW. 04, Pondok Aren , Pondok Aren, Tangerang Selatan, Banten 15224  
Kewarganegaraan : Indonesia  
Jenis Ciptaan : **Buku**  
Judul Ciptaan : **Berdialog Dengan Bakteri Staphylococcus Aureus Melalui Al-Qur'an**  
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali : 9 Oktober 2023, di Jakarta (sekolah Pasca Sarjana Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah)  
di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia  
Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.  
Nomor pencatatan : 000589513

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL  
u.b  
Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

Anggoro Dasananto  
NIP. 196412081991031002

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.



**Sanksi Pelanggaran Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, sebagaimana yang telah diatur dan diubah dari Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002, bahwa:**

**Kutipan Pasal 113**

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000,00 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf e, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

**BERDIALOG DENGAN BAKTERI  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
MELALUI AL-QUR'AN**

**DR. dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A, Ph.D**

**BERDIALOG DENGAN BAKTERI STAPHYLOCOCCUS AUREUS MELALUI AL-QUR'AN**  
Copy Right©2023

Penulis: **DR. dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A, Ph.D**

ISBN: 978-623-8210-46-6

Setting Layout dan Montase: **Abdul Aziz**  
Desain Cover: **Muhammad Syamsul Arifin**

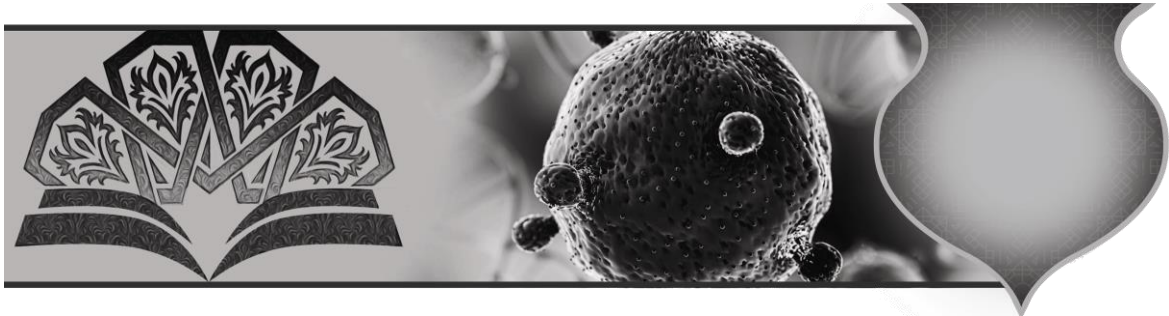
Ukuran  
viii, 250 hlm, 15,5x23 cm  
Cetakan Pertama, Oktober 2023

Diterbitkan oleh:  
**LEMBAGA KAJIAN DIALEKTIKA**  
**ANGGOTA IKAPI**

Jl. Villa Dago Raya No. A257  
Telp. (021) 7477 4588  
Tangerang Selatan 15415  
email. [lembagakajian.dialektika@gmail.com](mailto:lembagakajian.dialektika@gmail.com)  
web: [www.dialektika.or.id](http://www.dialektika.or.id)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Pertama kali diterbitkan di Indonesia dalam Bahasa Indonesia oleh Lembaga Kajian Dialektika. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit. *All right reserved.*





## PENGANTAR PENULIS

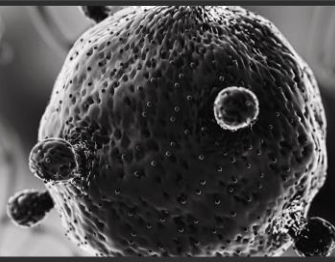
Puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Allah SWT berkat kasih sayang dan petunjukNya, penulis akhirnya dapat menyelesaikan buku dengan judul “**BERDIALOG DENGAN BAKTERI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* MELALUI AL-QUR’AN.**”

Buku ini tidak akan terealisasi tanpa bantuan berbagai pihak. Oleh karenanya, ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis haturkan kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil dalam penyelesaian buku ini. Semoga Allah memberikan imbalan pahala yang melimpah terhadap mereka yang telah memberikan kontribusinya baik secara langsung maupun secara tidak langsung kepada penulis.

Penulis menyadari betul bahwa buku ini masih jauh dari sempurna, disebabkan keterbatasan dan kekurangan penulis. oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk penyempurnaan buku ini.

**Penulis**

**DR. dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A, Ph.D**



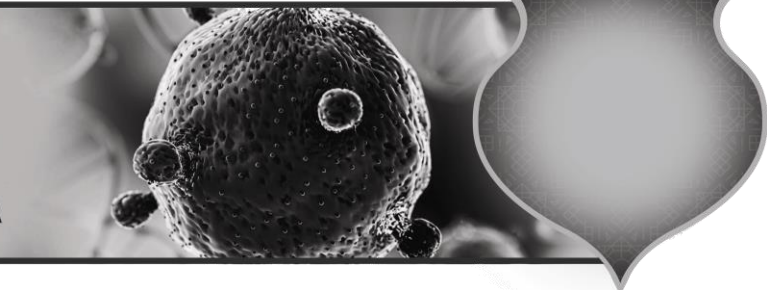
## DAFTAR ISI

PENGANTAR PENULIS	v
DAFTAR ISI	vi
PENDAHULUAN	1
<b>BAB I BAKTERI <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i></b>	<b>9</b>
A. Sejarah dan Taksonomi <i>Staphylococcus Aureus</i>	9
B. Karakteristik <i>Staphylococcus Aureus</i>	10
C. Karakteristik Biokimia <i>Staphylococcus Aureus</i>	12
D. Epidemiologi	13
E. Munculnya MRSA	14
F. Faktor <i>Virulensi</i>	16
G. Resistensi Antimikroba	20
<b>BAB II GELOMBANG SUARA DAN KULTUR SEL</b>	<b>25</b>
A. Karakteristik Gelombang Suara	25
B. <i>Resonansi</i>	29
C. Media Transmisi	29
D. Kecepatan Suara dalam Medium	30
E. Produksi Suara	30
F. Aplikasi Gelombang Suara	30
G. Gelombang Suara untuk Pengobatan	32
H. Efek Gelombang Suara Terdengar Berbasis Speaker pada Kultur Sel	34
<b>BAB III AL QUR'AN DAN KESEHATAN</b>	<b>51</b>
A. Al Qur'an sebagai Petunjuk	51
B. Al Qur'an sebagai <i>Shifa'</i> Perspektif <i>Ontologi</i>	56

C.	Al Qur'an sebagai <i>Shifa'</i> Perspektif <i>Epitemologi</i>	59
D.	Al Qur'an sebagai <i>Shifa'</i> Perspektif <i>Aksiologi</i>	61
E.	Al Qur'an sebagai <i>Shifa'</i> Perspektif <i>Fenomenologi</i>	63
F.	Al Qur'an sebagai <i>Shifa'</i> Perspektif <i>Hermenetik</i>	65
G.	Tafsir Kata <i>Shifa'</i>	66
H.	Tasbihnya Makhluk	77
I.	Ruqyah dalam Perspektif Hadis, Kedokteran dan Psikologi	83
J.	Penelitian Al-Qur'an sebagai Obat Penyakit Psikis dan Fisik	91
<b>BAB IV</b>	<b>RESPONSE TERHADAP GELOMBANG SUARA</b>	95
A.	Pertumbuhan Koloni Bakteri dalam Media	95
B.	Peran Membran dalam Pertumbuhan Koloni Bakteri	97
C.	<i>Difusi Pasif</i> Sederhana	102
D.	<i>Difusi</i> yang Difasilitasi	104
E.	Transportasi Aktif	112
F.	<i>Ionophore</i>	122
G.	<i>Gap Junctions</i>	133
H.	Cara Lain untuk Melewati Membran	135
I.	MSC ( <i>Mechano Sensitive Channel</i> )	139
J.	Peran Saluran <i>Mekanosensitive</i> selama Infeksi	148
K.	<i>Mekanosensitive</i> Lainnya	160
L.	Pensinyalan <i>Kalsium</i> Pada Prokariota	167
M.	Pensinyalan <i>Kalsium</i> Pada <i>Eukariota</i>	173
N.	Ca <sup>2+</sup> sebagai Sinyal Kematian Sel	177
O.	QS ( <i>Quorum Sensing</i> )	179
P.	QQ ( <i>Quorum Quencing</i> ) atau Anti QS ( <i>Quorum Sensing</i> )	185
Q.	Gelombang Suara dan Hambatan Pertumbuhan Koloni Bakteri	192
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	199
	<b>GLOSARIUM</b>	233
	<b>INDEKS</b>	243
	<b>TENTANG PENULIS</b>	249







## PENDAHULUAN

**A**l-Quran merupakan kitab suci umat Islam, membacanya pun mendapat pahala dan merupakan ritual yang sering dilakukan oleh Muslim di seluruh dunia. Dalam Islam, pembacaan Al-Qur'an telah digunakan sebagai metode untuk pengobatan sejak zaman Nabi Muhammad SAW. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa membaca dan mendengarkan Al Qur'an berpengaruh terhadap stres, kecemasan, depresi,<sup>1</sup> nyeri,<sup>2</sup> dan masalah kesehatan lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa Al Qur'an memiliki kekuatan penyembuh yang efektif.

Seperti diketahui bahwa ada cara khusus untuk melafalkan al-Qur'an karena pelafal harus mengetahui *makhraj* dan *tajwid* yang tepat untuk membacanya dengan benar. Melafalkan al-Qur'an menurut hukum *makhraj* dan *tajwid* sangatlah penting karena perbedaan kecil dalam melafalkan kata – kata dalam al-Qur'an dapat menyebabkan makna menjadi berbeda.<sup>3</sup> Meskipun pembacaan al-Qur'an mungkin akan berbeda dari satu orang ke

---

<sup>1</sup> Batoul Jabbari and others, "The Effect of Holly Quran Voice With and Without Translation on Stress, Anxiety and Depression During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial", *Journal of Religion and Health*, 59.1 (2020), 544–54.

<sup>2</sup> M Hanafi, F Muhammad, and D Wulandari, "The Effect of Quran Recitation to Pain and Comfort Feeling on Patients with Reduced Consciousness in UNS Hospital", *KnE Life Sciences*, 4.12 (2019), 155.

<sup>3</sup> Nurul Wahidah Arshad et al., "Makhraj Recognition for Al-Quran Recitation Using MFCC," *International Journal of Intelligent Information Processing* 4, no. 2 (2013): 45–53.

orang lain karena perbedaan suara masing – masing orang, maknanya akan tetap sama selama hukum *makhraj* dan *tajwid* dipatuhi.<sup>4</sup>

Orang beriman meyakini bahwa dengan membacakan ayat – ayat di dalam al-Qur'an dapat menjadi obat terhadap berbagai penyakit, baik psikis dan fisik sebagaimana disebutkan di dalam surah al-Isra' (17) ayat 82.

وَنُزِّلَ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

*“Dan Kami turunkan dari al-Qur'an suatu yang menjadi penyembuh dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang dzalim selain kerugian.”*

dalam surah Yunus (10) ayat 57,

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ

*“Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman..”*

dan dalam surah Fushshilat (41) ayat 44,

وَلَوْ جَعَلْنَاهُ قُرْءَانًا أَعْجَبِيًّا لَقَالُوا لَوْلَا فُضِّلَتْ ءَايَاتُهُ ؕ ءَأَعْجَبِيٌّ وَعَرَبِيٌّ قُلْ هُوَ لِلَّذِينَ ءَامَنُوا هُدًى وَشِفَاءٌ ؕ وَالَّذِينَ لَا يُؤْمِنُونَ فِي ءَاذَانِهِمْ وَقْرٌ وَهُوَ عَلَيْهِمْ عَمًى أُولَٰئِكَ يُنَادُونَ مِن مَّكَانٍ بَعِيدٍ

*“Dan jikalau Kami jadikan Al Quran itu suatu bacaan dalam bahasa selain Arab, tentulah mereka mengatakan: "Mengapa tidak dijelaskan ayat-ayatnya?" Apakah (patut Al Quran) dalam bahasa asing sedang (rasul adalah orang) Arab? Katakanlah: "Al Quran itu adalah petunjuk dan penawar bagi orang-orang mukmin. Dan orang-orang yang tidak beriman pada telinga mereka ada sumbatan, sedang Al Quran itu suatu kegelapan bagi mereka. Mereka itu adalah (seperti) yang dipanggil dari tempat yang jauh.”*

Selain itu juga terdapat sebuah kisah yang menceritakan tentang sahabat nabi yang menyembuhkan kepala suku yang terkena sengatan binatang berbisa dengan menggunakan bacaan surah al-Fatihah. Kisah tersebut disebutkan dalam kitab hadis Bukhari no. 5308.

---

<sup>4</sup> Mohd Faizulamri Mohd Saad et al., “The Variant Readings and Its Implication on Qur’anic Recitation of Different Muslim Society,” *Middle-East Journal of Scientific Research* 22, no. 12 (2014): 1815–1823.

صحیح البخاری (۸) (۳۷): حَدَّثَنَا مُوسَى بْنُ إِسْمَاعِيلَ حَدَّثَنَا أَبُو عَوَانَةَ عَنْ أَبِي بَشِيرٍ عَنْ أَبِي الْمُتَوَكِّلِ عَنْ أَبِي سَعِيدٍ أَنَّ رَهْطًا مِنْ أَصْحَابِ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ انْطَلَقُوا فِي سَفَرٍ سَافَرُوا بِهَا حَتَّى نَزَلُوا بِحَيٍّ مِنْ أَحْبَاءِ الْعَرَبِ فَاسْتَصَاؤُهُمْ فَأَبَوْا أَنْ يُصَيِّفُوهُمْ فَلَدَغَ سَيِّدُ ذَلِكَ الْحَيِّ فَسَعَوْا لَهُ بِكُلِّ شَيْءٍ لَا يَنْفَعُهُ شَيْءٌ فَقَالَ بَعْضُهُمْ لَوْ أَتَيْتُمْ هَؤُلَاءِ الرَّهْطَ الَّذِينَ قَدْ نَزَلُوا بِكُمْ لَعَلَّهُ أَنْ يَكُونَ عِنْدَ بَعْضِهِمْ شَيْءٌ فَأَتَوْهُمْ فَقَالُوا يَا أَيُّهَا الرَّهْطُ إِنَّ سَيِّدَنَا لِدَغَ فَسَعَيْنَا لَهُ بِكُلِّ شَيْءٍ لَا يَنْفَعُهُ شَيْءٌ فَهَلْ عِنْدَ أَحَدٍ مِنْكُمْ شَيْءٌ فَقَالَ بَعْضُهُمْ نَعَمْ وَاللَّهِ إِنِّي لِرَاقٍ وَلَكِنَّ وَاللَّهِ لَقَدْ اسْتَصَفْنَاكُمْ فَلَمْ تُصَيِّفُونَا فَمَا أَنَا بِرَاقٍ لَكُمْ حَتَّى تَجْعَلُوا لَنَا جُعَلًا فَصَالِحُوهُمْ عَلَى قَطِيعٍ مِنَ الْعَتَمِ فَأَنْطَلَقَ فَجَعَلَ يَنْقُلُ وَيَقْرَأُ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ حَتَّى لَكَأَنَّما تُنْشِطُ مِنْ عِقَالٍ فَأَنْطَلَقَ يَمْشِي مَا بِهِ قَلْبُهُ قَالَ فَأَوْفَوْهُمْ جَعَلَهُمُ الَّذِي صَالِحُوهُمْ عَلَيْهِ فَقَالَ بَعْضُهُمْ اأَسْمُوا فَقَالَ الَّذِي رَقِيَ لَا تَفْعَلُوا حَتَّى نَأْتِيَ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَتَدْكُرْ لَهُ الَّذِي كَانَ فَتَنْظُرَ مَا يَأْمُرُنَا فَقَدِّمُوا عَلَى رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَذَكَّرُوا لَهُ فَقَالَ وَمَا يَذْرِيكَ أَنَّهَا رُفِيَةٌ أَصَبْتُمْ اأَسْمُوا وَاضْرِبُوا لِي مَعَكُمْ بِسَهْمٍ

*Shahih Bukhari 5308: Telah menceritakan kepada kami Musa bin Isma'il telah menceritakan kepada kami Abu 'Awanah dari Abu Bisyr dari Abu Al Mutawakkil dari Abu Sa'id bahwa beberapa orang dari sahabat Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam pergi dalam suatu perjalanan, ketika mereka singgah di suatu perkampungan dari perkampungan Arab, mereka meminta supaya diberi jamuan, namun penduduk perkampungan itu enggan untuk menjamu mereka, ternyata salah seorang dari tokoh mereka tersengat binatang berbisa, mereka sudah berusaha menerapinya namun tidak juga memberi manfaat sama sekali, maka sebagian mereka mengatakan: "Sekiranya kalian mendatangi sekelompok laki-laki (sahabat Nabi) yang singgah di tempat kalian, semoga saja salah seorang dari mereka ada yang memiliki sesuatu, lantas mereka mendatangi para sahabat Nabi sambil berkata: "Wahai orang-orang, sesungguhnya pemimpin kami tersengat binatang berbisa, dan kami telah berusaha menerapinya dengan segala sesuatu namun tidak juga membuahkan hasil, apakah salah seorang dari kalian memiliki sesuatu (sebagai obat)?" Salah seorang sahabat Nabi menjawab: "Ya, demi Allah aku akan meruqyahnya (menjampinya), akan tetapi demi Allah, sungguh kami tadi meminta kalian supaya menjamu kami, namun kalian enggan menjamu kami, dan aku tidak akan meruqyah (menjampinya) sehingga kalian memberikan imbalan kepada kami." Lantas penduduk kampung itu menjamu mereka dengan menyediakan beberapa ekor kambing, lalu salah satu sahabat Nabi itu pergi dan membaca al hamdulillahi rabbil 'alamin (al fatihah) dan meludahkan kepadanya hingga seakan-akan pemimpin mereka terlepas dari tali yang membelenggunya dan terbebas dari penyakit yang dapat membinasakannya. Abu Sa'id berkata: "Lantas penduduk kampung tersebut memberikan imbalan yang telah mereka persiapkan kepada sahabat Nabi, dan sahabat Nabi yang lain*

*pun berkata: "Bagilah." Namun sahabat yang meruqyah berkata: "Jangan dulu sebelum kita menemui Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam dan memberitahukan apa yang terjadi dan kita akan melihat apa yang beliau perintahkan kepada kita." Setelah itu mereka menemui Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam dan memberitahukannya kepada beliau, beliau bersabda: "Apakah kamu tidak tahu bahwa itu adalah ruqyah? Dan kalian telah mendapatkan imbalan darinya, maka bagilah dan berilah bagian untukku."*

Dari penjelasan diatas diyakini bahwa pembacaan ayat – ayat dalam al-Qur'an khususnya surah al-Fatihah dapat menjadi media penyembuhan. Bagi seorang muslim membaca surah al-Fatihah sering dilakukan, setidaknya membaca surah al-Fatihah sebanyak tujuh belas kali sehari dalam sholat. Jadi seharusnya seorang muslim yang rajin membaca al-Qur'an bisa terhindar dari berbagai penyakit,<sup>5</sup> namun perlu juga diperhatikan bahwa kesehatan juga dipengaruhi oleh lingkungan dan pola hidup dari masing – masing individu, ditambah lagi pada hakekatnya yang menyembuhkan adalah Allah. Sebagaimana disebutkan dalam surah al-An'aam (6) ayat 17.

وَإِن يَمْسَسْكَ اللَّهُ بِضُرٍّ فَلَا كَاشِفَ لَهُ إِلَّا هُوَ وَإِن يَمْسَسْكَ بِخَيْرٍ فَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

*"Jika Allah menimpakan suatu kemudharatan kepadamu, maka tidak ada yang menghilangkannya melainkan Dia sendiri. Dan jika Dia mendatangkan kebaikan kepadamu, maka Dia Mahakuasa atas tiap-tiap sesuatu."*

dan dalam surah Asy-Syu'araa (26) ayat 80,

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

*"Dan ketika aku sakit, Dialah (Allah) yang menyembuhkan aku."*

Seperti kita ketahui penyakit yang disebabkan karena faktor infeksi masih banyak terjadi di masyarakat, penyakit ini disebabkan karena infeksi makhluk hidup lainnya seperti virus, bakteri, jamur dan parasit. Penyakit ini tidak dapat dipandang sebelah mata karena penyakit ini mudah menular melalui banyak media, baik udara, *droplet*, cairan tubuh dll.<sup>6</sup> Makhluk hidup penyebab infeksi ini merupakan makhluk ciptaan Allah yang dapat tumbuh, bergerak dan berkembang biak atas izin Allah sesuai dengan kitab hadis shohih Bukhari No. 5330, bahwa tidak ada penyakit menular tanpa

<sup>5</sup> Wan Nur Sabrina Binti Wan Mohd Yusuff et al., "The Healer of All Diseases in Al-Quran: A Review," *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences* 9, no. 11 (November 13, 2019).

<sup>6</sup> Wolfgang Ahrens and Iris Pigeot, eds., "Infectious Disease Epidemiology," in *Handbook of Epidemiology* (New York, NY: Springer New York, 2014).

izin dari Allah. Hal ini terjadi karena semua makhluk yang Allah ciptakan bertasbih kepada Allah, seperti yang disebutkan dalam surah al-Isra' (17) ayat 44,

تَسْبِيحٌ لَهُ السَّمَوَاتُ السَّبْعُ وَالْأَرْضُ وَمَنْ فِيهِنَّ وَإِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا يُسَبِّحُ بِحَمْدِهِ وَلَكِنْ لَا تَفْقَهُونَ تَسْبِيحَهُمْ إِنَّهُمْ كَانُوا حَلِيمًا غَفُورًا

*“Langit yang tujuh, bumi dan semua yang ada di dalamnya bertasbih kepada Allah. Dan tak ada satupun melainkan bertasbih dengan memujinya, tetapi kamu sekalian tidak mengerti tasbih mereka. Sesungguhnya Dia adalah Maha Penyantun lagi Maha Pengampun.”*

dalam surah Al Jumu'ah (62) ayat 1,

يُسَبِّحُ لِلَّهِ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ الْمَلِكِ الْقُدُّوسِ الْعَزِيزِ الْحَكِيمِ

*“Senantiasa bertasbih kepada Allah apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi. Raja, Yang Maha Suci, Yang Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana.”*

dan dalam surah Al Hadid (57) ayat 1

سَبَّحَ لِلَّهِ مَا فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَهُوَ الْعَزِيزُ الْحَكِيمُ

*“Semua yang berada di langit dan yang berada di bumi bertasbih kepada Allah (menyatakan kebesaran Allah). Dan Dialah Yang Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana.”*

Bahkan makhluk yang kita anggap benda matipun semuanya berespon ketika dibacakan Al Qur'an seperti yang disebutkan dalam surah Ar Ra'd (13) ayat 31

وَلَوْ أَنَّ قُرْآنًا سُيِّرَتْ بِهِ الْجِبَالُ أَوْ قُطِعَتْ بِهِ الْأَرْضُ أَوْ كُفِّمَ بِهِ الْمَوْتُ لَبَلَّ اللَّهُ الْأَمْرَ جَمِيعًا أَفَلَمْ يَأْتِ السَّادِقِينَ آمِنُونَ أَمْ لَوْ يَشَاءُ اللَّهُ لَهْدَى النَّاسَ جَمِيعًا وَلَا يَزَالُ الَّذِينَ كَفَرُوا تُصِيبُهُمْ بِمَا صَنَعُوا قَارِعَةٌ أَوْ تَحُلُّ قَرِيبًا مِّن دَارِهِمْ حَتَّى يَأْتِيَ وَعْدُ اللَّهِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُخْلِفُ الْمِيعَادَ

*“Dan sekiranya ada suatu bacaan (kitab suci) yang dengan bacaan itu gunung-gunung dapat digoncangkan atau bumi jadi terbelah atau oleh karenanya orang-orang yang sudah mati dapat berbicara, (tentulah Al Quran itulah dia). Sebenarnya segala urusan itu adalah kepunyaan Allah. Maka tidakkah orang-orang yang beriman itu mengetahui bahwa seandainya Allah menghendaki (semua manusia beriman), tentu Allah memberi petunjuk kepada manusia semuanya. Dan orang-orang yang kafir senantiasa ditimpa bencana disebabkan perbuatan mereka sendiri atau bencana itu terjadi dekat*



*tempat kediaman mereka, sehingga datanglah janji Allah. Sesungguhnya Allah tidak menyalahi janji.”*

Bakteri *Staphylococcus Aureus* merupakan flora normal pada saluran pernafasan, saluran pencernaan dan kulit. Namun karena kondisi lingkungan atau terjadi perubahan lingkungan baik internal maupun eksternal, bakteri dapat menjadi *pathogen*, bahkan bakteri *Staphylococcus Aureus* dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan tubuh.<sup>7</sup>

Pengobatan yang dijadikan standar utama dalam memberantas bakteri adalah membunuhnya dengan menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak atas dasar indikasi dan dilakukan secara serampangan dapat menyebabkan kondisi kuman menjadi *resisten*/kebal dengan antibiotik. Seperti diketahui bahwa bakteri *Staphylococcus Aureus* kebal terhadap banyak antibiotik bahkan muncul strain baru yaitu strain MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*). Strain MRSA bersifat *multidrug resistance* sehingga hal ini menjadi tantangan besar dalam pengobatannya, sehingga cara yang paling efektif adalah dengan mencegah penyebarannya, namun hal ini pun sulit dilakukan karena diperlukan edukasi yang kuat kepada masyarakat.<sup>8</sup>

Dengan kondisi meningkatnya *resistensi Staphylococcus Aureus* terhadap antibiotik<sup>9</sup> maka diperlukan cara lain untuk mengatasinya, salah satunya dengan menggunakan gelombang suara. Gelombang suara adalah salah satu komponen faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap kehidupan makhluk hidup. Gelombang suara secara umum diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok berdasarkan frekuensi suara yaitu *infra sound* ( $10^{-4}$  – 20 Hz), suara yang dapat didengar ( $20$  –  $2 \times 10^4$  Hz) dan *ultra sound* ( $2 \times 10^4$  –  $10^{12}$  Hz). Gelombang suara banyak digunakan dalam bidang kedokteran sebagai alat *diagnostik* (menentukan jenis penyakit) dan *terapeutik* (pengobatan penyakit). Namun dalam hal

---

<sup>7</sup> Steven Y. C. Tong et al., “Staphylococcus Aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management,” *Clinical Microbiology Reviews* 28, no. 3 (July 2015): 603–661.

<sup>8</sup> Steven Y. C. Tong et al., “Staphylococcus Aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management,” *Clinical Microbiology Reviews* 28, no. 3 (July 2015): 603–661.

<sup>9</sup> Asinamai Athliamai Bitrus et al., “Staphylococcus Aureus: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms,” *Veterinary Sciences: Research and Reviews* 4, no. 2 (2018): 43–54.

*terapeutik* mekanisme potensinya masih belum dipahami dengan jelas.<sup>10</sup>

Banyak penelitian yang membuktikan gelombang suara yang terdengar dapat mempengaruhi pertumbuhan bakteri di dalam kultur. Bahkan jenis gelombang suara terdengar yang dihasilkan melalui musik klasik dapat mempengaruhi kultur sel manusia.<sup>11</sup> Selain pemberian gelombang suara terdengar yang dihasilkan dengan musik, ternyata penggunaan gelombang suara yang dihasilkan melalui pembacaan ayat suci al-Qur'an juga banyak dilakukan penelitian, diantaranya efek pembacaan ayat suci al-Qur'an terhadap penurunan tanda – tanda vital tubuh (tekanan darah, jumlah nadi, frekuensi nafas dan saturasi oksigen),<sup>12</sup> penurunan frekuensi detak jantung,<sup>13</sup> sampai pada level kultur sel manusia.<sup>14</sup>

Berdasarkan penjelasan diatas maka timbul pertanyaan yang besar tentang dapatkah kita mempengaruhi pertumbuhan koloni bakteri *Staphylococcus Aureus* agar mereduksi resistensi melalui gelombang suara dengan al-Qur'an? atau dengan bahasa sederhana, dapatkah kita berdialog dengan bakteri melalui al-Qur'an?.

---

<sup>10</sup> Shaobin Gu, Yongzhu Zhang, and Ying Wu, "Effects of Sound Exposure on the Growth and Intracellular Macromolecular Synthesis of E. Coli k-12," *PeerJ* 4 (April 7, 2016): e1920.

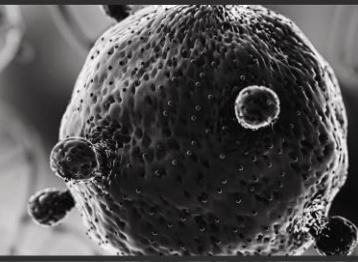
<sup>11</sup> Dongho Kwak et al., "Music for Cells? A Systematic Review of Studies Investigating the Effects of Audible Sound Played Through Speaker-Based Systems on Cell Cultures," *Music and Science* 5 (2022): 1–15.

<sup>12</sup> Ali Mansouri et al., "Investigating Aid Effect of Holy Quran Sound on Blood Pressure, Pulse, Respiration and O<sub>2</sub> Sat in ICU Patients," *International Journal of Scientific Study* 5, no. 7 (2017): 218–222.

<sup>13</sup> N F Daud and Z Sharif, "Effect of Listening to the Al-Quran on Heart Sound," *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 341 (March 2018): 012023.

<sup>14</sup> Rosyafirah Hashim, Munirah Sha'ban, and Zainul Ibrahim Zainuddin, "Healing with Sound: Exploring Possible Applications of Qur'anic Recitation in Cell Culture," *Revelation and Science* 7, no. 1 (2017): 32–41.





# BAB I

## BAKTERI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

### A. Sejarah dan Taksonomi *Staphylococcus Aureus*

*Staphylococcus Aureus* adalah bakteri *Gram positif* dan komensal yang menyerang 30% individu sehat pada bagian tubuh yang berbeda. *Staphylococcus Aureus* menyebabkan infeksi baik di rumah sakit maupun masyarakat umum. Organisme ini menyebabkan infeksi karena memiliki begitu banyak gen *virulen* yang mengkodekan berbagai faktor *virulen* seperti racun dan enzim.<sup>1</sup> *Virulensi Staphylococcus Aureus* telah meningkat dengan adanya strain *resistensi* antibiotik seperti: MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*) dan VRSA (*Vancomycin Resistance Staphylococcus Aureus*). Dengan adanya strain *resistensi* ini menjadikan tantangan tersendiri dalam pengobatannya. Tindakan preventif sangat penting dalam mengendalikan infeksi *Staphylococcus Aureus*.<sup>2</sup>

*Staphylococcus Aureus* pertama kali diidentifikasi pada tahun 1880 dan diisolasi dari cairan nanah/abses oleh dokter bedah Skotlandia Sir Alexander Ogston. Ogston adalah orang pertama yang mendeskripsikan *piogenik* infeksi pasca operasi yang terkait dengan mikroorganisme yang ia gambarkan sebagai *Mikrococcus*. Penampilan bakteri seperti anggur, berbentuk lingkaran dan

---

<sup>1</sup> Diana Oliveira, Anabela Borges, and Manuel Simões, "Staphylococcus Aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases," *Toxins* 10, no. 6 (June 19, 2018): 252.

<sup>2</sup> Nicholas A. Turner et al., "Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: An Overview of Basic and Clinical Research," *Nature Reviews Microbiology* 17, no. 4 (April 8, 2019): 203–218.

tersusun dalam kelompok, diberi nama *Staphylococcus* yang berasal dari kata Yunani yaitu *Staphyle* (sekelompok anggur) dan *Kokkos* (berry). Berdasarkan susunan tersebut, *Staphylococcus* dibedakan dari *Streptococcus*, dimana susunan *Streptococcus* berbentuk seperti susunan rantai. Pada tahun 1881, Ogston melakukan uji laboratorium eksperimental untuk menyelidiki infeksi kulit yang disebabkan oleh *Staphylococcus Aureus* dengan menginokulasi *Staphylococcus Aureus* ke dalam jaringan subkutan hewan seperti babi *guinea* dan tikus.<sup>3</sup> Dokter Jerman Friedrich Rosenbach mengisolasi dan mengkultur *Staphylococcus* dari manusia pada tahun 1884. Beliau mempelajari karakteristik *Staphylococcus* dan mengkategorikannya berdasarkan warna koloni emas atau kekuningan untuk penamaan spesies *Aureus*, sehingga *Staphylococcus Aureus* dibedakan dari *Staphylococcus Epidermidis* berdasarkan warnanya, dimana *Staphylococcus Epidermidis* dikenal sebagai *Staphylococcus Albus* yang berwarna putih.<sup>4</sup>

## B. Karakteristik *Staphylococcus Aureus*

### 1. Morfologi Koloni

Koloni *Staphylococcus Aureus* ditandai dengan ukurannya yang besar, halus, dan menonjol dengan warna kuning keemasan. Warna kuning adalah hasil dari *Staphyloxanthin* (karotenoid) yang diproduksi oleh bakteri, yang menutupi dan melindungi mikroorganisme dari *fagositosis*. Biasanya mikroorganisme menyebabkan *hemolisis* pada agar yang diperkaya dengan darah dan menghasilkan zona di sekitar koloni.<sup>5</sup> *Hemolisis* ini disebabkan oleh enzim *hemolisin*. *Staphylococcus Aureus* ditanam pada media

---

<sup>3</sup> Lena Thomer, Olaf Schneewind, and Dominique Missiakas, "Pathogenesis of *Staphylococcus Aureus* Bloodstream Infections," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 11, no. 1 (May 23, 2016): 343–364.

<sup>4</sup> Arumugam Gnanamani, Periasamy Hariharan, and Maneesh Paul-Satyaseela, "Staphylococcus Aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach," in *Frontiers in Staphylococcus Aureus* (InTech, 2017).

<sup>5</sup> *Hemolisis* adalah penghancuran sel darah merah yang menyebabkan pelepasan *hemoglobin* dari dalam sel darah merah *Hemolisis* juga didefinisikan sebagai *nekrosis eritrosit*. *Hemolisis* terjadi di sekitar koloni bakteri yang tumbuh pada media agar darah dimana terdapat tiga pola *hemolisis* yaitu  $\alpha$ -*Hemolisis* yang menyebabkan penghancuran sel darah merah yang tidak lengkap sehingga menghasilkan perubahan warna hijau tua di sekitar koloni bakteri yang mencerminkan adanya *biliverdin* dan produk pemecahan *hemoglobin* lainnya.  $\beta$ -*Hemolisis* yang menyebabkan penghancuran sel darah merah yang lengkap sehingga menyebabkan kerusakan total sel darah merah dan menghasilkan zona transparan di sekitar koloni bakteri.  $\gamma$ -*Hemolisis* tidak menyebabkan kerusakan sel darah merah yang terlihat di sekitar koloni bakteri.

selektif, seperti agar, garam dan manitol yang mengandung 7,5-10% *Natrium Klorida*, karena *Staphylococcus Aureus* toleran terhadap garam. Warna pink dari media berubah menjadi kuning selama fermentasi gula manitol, yang menghasilkan asam dan mengubah warna medium. Hal ini dapat digunakan untuk membedakan *Staphylococcus Aureus* dari *Staphylococcus Epidermidis*, dimana *Staphylococcus Epidermidis* merupakan fermentor *non manitol*.<sup>6</sup>

## 2. Karakteristik Seluler

*Staphylococcus Aureus* adalah bakteri *Gram positif*, berbentuk bulat, dan berukuran dengan diameter antara 0,5 – 1,5 µm. *Staphylococcus Aureus non motil* dan tidak membentuk spora. *Staphylococcus Aureus* tampak kebiruan/ungu dengan pewarnaan *Gram* dan dapat diamati secara mikroskopis sebagai *cocci* tunggal, berpasangan, atau dalam kelompok seperti anggur. *Staphylococcus Aureus* merupakan bakteri *anaerob fakultatif* yang memperoleh energi untuk pertumbuhan melalui respirasi *aerobik* atau *fermentasi*. *Staphylococcus Aureus* membelah dengan pembelahan *biner* yaitu pembelahan selnya terjadi pada bidang yang berbeda, dan pertumbuhan optimalnya terjadi pada suhu berkisar antara 18 – 40 °C.<sup>7</sup>

## 3. Struktur Dinding Sel *Staphylococcus Aureus*

Dinding sel *Staphylococcus Aureus* terdiri dari beberapa lapisan, terutama terdiri dari lapisan tebal dan kuat yaitu lapisan *peptidoglikan* yang terdiri dari sekitar 50% dari dinding sel.<sup>8</sup> Dinding sel juga terdiri dari membran *sitoplasma* yang membungkus *sitoplasma* dan memiliki lapisan tipis yaitu lapisan *lipid*. Sekitar 40% dari komposisi dinding sel lainnya terdiri dari dua jenis *asam teichoic* yaitu asam teikoat yang terintegrasi dalam dinding sel dan *sitoplasma* yang terintegrasi dalam lapisan lipid disebut juga membran *asam lipoteichoic*. *Asam teichoic* berperan dalam

transportasi material dalam sel bakteri. Sedangkan 10% lagi dari komposisi dinding sel merupakan protein eksternal yang bertindak sebagai faktor *virulensi* dalam patogenesis infeksi. Mayoritas strain

---

<sup>6</sup> Gnanamani, Hariharan, and Paul-Satyaseela, “Staphylococcus Aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach.”

<sup>7</sup> Gnanamani, Hariharan, and Paul-Satyaseela, “Staphylococcus Aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach.”

<sup>8</sup> Jonathan A. Silversides, Emma Lappin, and Andrew J. Ferguson, “Staphylococcal Toxic Shock Syndrome: Mechanisms and Management,” *Current Infectious Disease Reports* 12, no. 5 (September 19, 2010): 392–400.



*Staphylococcus Aureus* menyebabkan penyakit pada manusia dengan membentuk kapsul yang terdiri dari *polisakarida*. Kapsul ini melindungi bakteri dari sel *fagosit* sehingga dapat menyebabkan *bakteremia* secara *in vivo*. Kapsul ini berperan dalam pembentukan *biofilm* dari *mikrokoloni*, yang tahan terhadap antibiotik.<sup>9</sup>

### C. Karakteristik Biokimia *Staphylococcus Aureus*

Berbagai tes biokimia digunakan untuk mengidentifikasi dan membedakan *Staphylococcus Aureus* dari *Gram positif* mikroorganisme *coccus* lainnya. *Staphylococcus Aureus* adalah *katalase positif*, yang dapat digunakan untuk membedakannya dari spesies *Streptococcus katalase negatif*.<sup>10</sup> *Staphylococcus Aureus* juga *oksidase negatif*.<sup>11</sup>

Spesies *Staphylococcus* juga dapat diklasifikasikan secara biokimia diantaranya *Staphylococcus koagulase positif* yang dapat menghasilkan enzim *koagulase* sehingga dapat mengaglutinasi/ menggumpalkan darah atau plasma sebagai contoh *Staphylococcus Aureus* dan *Staphylococcus koagulase negatif* yang tidak dapat menghasilkan enzim *koagulase* sebagai contoh *Staphylococcus Epidermidis* dan *Staphylococcus Saprophyticus*.<sup>12</sup> Namun ada beberapa lainnya spesies *Staphylococcus* juga *koagulase positif*, seperti *Staphylococcus Intermedius* dan *Staphylococcus Hyicus*, *Staphylococcus Pseudintermedius*, *Staphylococcus Lutrae*, *Staphylococcus Schleiferi*, dan *Staphylococcus Delphini*, tetapi *Staphylococcus* jenis ini sebagian besar terdapat pada hewan.<sup>13</sup>

---

<sup>9</sup> LG Harris, SJ Foster, and RG Richards, "An Introduction to *Staphylococcus Aureus*, and Techniques for Identifying and Quantifying s. *Aureus* Adhesins in Relation to Adhesion to Biomaterials: Review," *European Cells and Materials* 4 (December 31, 2002): 39–60.

<sup>10</sup> Uji *katalase* digunakan untuk mengetahui mampu atau tidaknya bakteri dalam memproduksi enzim *katalase*. Hasil uji *katalase* positif ditunjukkan dengan adanya gelembung udara setelah bakteri ditetesi larutan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% (*katalase* +)

<sup>11</sup> Uji *oksidase* digunakan untuk mengidentifikasi bakteri yang memiliki kemampuan melakukan proses oksidasi. *Oksidase* merupakan enzim yang dapat melakukan katalis reaksi *oksidasi reduksi* yang melibatkan oksigen sebagai penerima elektron. Uji ini dilakukan menggunakan kertas *oksidase* strip yang dioleskan pada bakteri dalam cawan, hasil positif ditandai dengan munculnya warna ungu, sedangkan hasil negatif ditandai dengan munculnya warna merah muda.

<sup>12</sup> Uji *koagulase* digunakan untuk mengidentifikasi bakteri yang memiliki kemampuan melakukan *koagulasi*/penggumpalan terhadap cairan plasma dengan aktifitas enzim *koagulase* yang dihasilkan bakteri tersebut. *koagulase* adalah protein yang dapat menggumpalkan plasma dengan membentuk suatu *esterase* yang dapat mengaktifasi *protrombin* menjadi *trombin*.

<sup>13</sup> Harris, Foster, and Richards, "An Introduction to *Staphylococcus Aureus*, and Techniques for Identifying and Quantifying s. *Aureus* Adhesins in Relation to Adhesion to Biomaterials: Review."

Selain itu, test *Novobiocin*<sup>14</sup> dan test *DNase*<sup>15</sup> juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan membedakan *Staphylococcus Aureus* dari spesies *Staphylococcus* lainnya.<sup>16</sup>

## D. Epidemiologi

*Staphylococcus Aureus* merupakan bakteri *komensal*<sup>17</sup> dan *oportunistik*<sup>18</sup> yang berkoloni pada beberapa bagian tubuh seperti kulit, lubang hidung, aksila, dan daerah inguinal. Sekitar 80% *Staphylococcus Aureus* banyak dijumpai pada petugas kesehatan, penderita diabetes, penderita yang memiliki gangguan kekebalan tubuh, pasien rawat inap di rumah sakit dalam jangka waktu yang lama, pengguna kateter dan pasien hemodialisis dalam bentuk MRSA. Penularan *Staphylococcus Aureus* dapat berlangsung dari satu orang ke orang lain melalui kontak dekat atau langsung, berbagi barang – barang pribadi, kontaminasi makanan, dan kontaminasi melalui benda seperti gagang pintu. Infeksi *Staphylococcus Aureus* meningkat di fasilitas kesehatan karena mikroorganisme dapat beradaptasi dengan cepat di lingkungan rumah sakit. Oleh karena itu, berbagai tindakan dilakukan di rumah sakit untuk mengurangi infeksi diantaranya dengan penggunaan disinfektan yang berbeda – beda, kombinasi

---

<sup>14</sup> Uji *novobiocin* merupakan uji sensitifitas antibiotik *novobiocin*. bakteri ditanam pada media MHA (*Mueller Hinton Agar*) kemudian diletakkan disc *novobiocin* 5 µg diatas media MHA, diinkubasi pada suhu 37oC selama 24 jam. Adanya daerah bening disekitar disk menunjukkan hasil positif.

<sup>15</sup> Uji DNase (*Deoksiribo Nuklease*) digunakan untuk mengetahui kemampuan organisme dalam meng*hidrolisis* DNA dan menggunakannya sebagai sumber karbon dan energi untuk pertumbuhan. DNase merupakan enzim yang meng*hidrolisis* DNA dan melepaskan *nukleotida* bebas dan *fosfat*.

<sup>16</sup> Jiří Doškař et al., “Molecular Diagnostics of *Staphylococcus Aureus*,” 2010, 139–184.

<sup>17</sup> Bakteri *komensal* merupakan bakteri yang ada di dalam tubuh manusia yang terpapar lingkungan luar tetapi tidak bersifat merugikan dan juga bisa menguntungkan. Bakteri *komensal* dapat menggunakan makanan yang disediakan di lingkungan *internal* atau *eksternal* tubuh manusia tanpa merusak jaringan tubuh. Bakteri *komensal* bekerja pada sistem kekebalan tubuh dengan menginduksi respon protektif yang mencegah kolonisasi dan invasi oleh *patogen*. Di sisi lain, bakteri ini dapat secara langsung menghambat pertumbuhan *patogen* dengan menghasilkan produk/sinyal antimikroba dan bersaing untuk mendapatkan nutrisi dan tempat adhesi namun bakteri *komensal* dalam kondisi tertentu dapat memberikan efek merugikan bagi tubuh. Bakteri *komensal* dapat ditemukan di beberapa bagian tubuh manusia seperti saluran pencernaan, pernapasan, organ reproduksi, kulit, dll. Usus merupakan bagian tubuh yang paling banyak ditempati oleh bakteri *komensal*.

<sup>18</sup> Bakteri *oportunistik* biasanya bakteri *non patogen*, dapat bertindak sebagai *komensal* namun dapat menjadi *patogen* dalam keadaan tertentu, misal dalam kondisi penurunan sistem kekebalan tubuh dari inang, *mikrobioma* yang berubah, penghalang *integumen* yang rusak (seperti pada trauma tembus).

penggunaan antibiotik lokal seperti *mupirocin* dan penggunaan antibiotik sistemik. Di beberapa rumah sakit memberikan strain *Staphylococcus Aureus* 502A yang tidak berbahaya pada pasien untuk mengurangi kepadatan kolonisasi *Staphylococcus Aureus* melalui kompetisi.<sup>19</sup>

## E. Munculnya MRSA

Penggunaan dan penyalahgunaan antibiotik yang berlebihan telah menyebabkan munculnya MDRM (*Multi Drug Resistant Mikroorganisme*), seperti MRSA. Penemuan antibiotik dimulai dengan *penisilin* pada tahun 1928 oleh Sir Alexander Fleming. Kemudian dikembangkan penggunaan klinis penisilin murni untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus Aureus* oleh Ernst Chain dan Howard Florey pada tahun 1940. Kasus pertama resistensi *Staphylococcus Aureus* terhadap *penisilin* tercatat pada tahun yang sama dan sebagian besar kasus banyak terdapat pada rumah sakit. Mekanisme resistensi *penisilin* oleh *beta-laktam penisilinase* ditemukan pada tahun 1981, diikuti dengan identifikasi gen resistensi *mecA*.<sup>20</sup> Penggunaan klinis dari *methicillin*, turunan *penisilin*, diperkenalkan pada tahun 1961 untuk menghilangkan enzimatis degradasi *penisilinase*, efektivitasnya berlangsung kurang dari setahun kemudian muncullah *methicillin resistensi* oleh *Staphylococcus Aureus*. Insiden MRSA meningkat di seluruh dunia dan banyak dijumpai di rumah sakit dalam bentuk HA-MRSA (*Hospital Acquired MRSA*) terutama di Eropa. Selain itu, pengelolaan infeksi terkait MRSA menjadi lebih rumit karena munculnya strain *Staphylococcus Aureus* yang resisten terhadap banyak antibiotik seperti *methicillin*, *sefalosporin*, *nafcillin*, dan *oxacillin*, karena produksi PBP (*Protein Binding Penisilin*) 2a. Akibatnya, pilihan pengobatan untuk infeksi yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh strain *Staphylococcus* yang resisten terhadap banyak obat sangat terbatas. Oleh karena itu, *Staphylococcus Aureus* ditempatkan di urutan teratas daftar bakteri resisten oleh WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2017 dan mendesak pada komunitas ilmiah untuk mengeksplorasi agen antibakteri baru.<sup>21</sup>

---

<sup>19</sup> Steven Y. C. Tong et al., "Staphylococcus Aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management," *Clinical Microbiology Reviews* 28, no. 3 (July 2015): 603–661.

<sup>20</sup> Franklin D. Lowy, "Antimicrobial Resistance: The Example of Staphylococcus Aureus," *Journal of Clinical Investigation* 111, no. 9 (May 1, 2003): 1265–1273.

<sup>21</sup> E. Tacconelli and N. Magrini, "Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics," *World Health Organization* (2017).

Selain di rumah sakit MRSA dilaporkan di seluruh dunia pada individu sehat tanpa pajanan sebelumnya di rumah sakit/perawatan kesehatan dan mulai menjadi endemik global dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi sejak tahun 1993 dalam bentuk CA-MRSA (*Community Acquired MRSA*). CA-MRSA tidak *resisten* terhadap antibiotik *non beta laktam* dan menyebar juga di lingkungan rumah sakit, sehingga infeksi *Staphylococcus Aureus* di rumah sakit di dapatkan 2 strain yang berbeda yaitu CA-MRSA dan HA-MRSA. HA-MRSA dan CA-MRSA dibedakan berdasarkan asal infeksi, profil sensitivitas antimikroba, faktor *virulensi*, karakteristik molekuler, dan kondisi klinis.<sup>22</sup> Berdasarkan profil kerentanan antibiotik, CA-MRSA umumnya tidak menunjukkan *resistensi* terhadap antibiotik *non beta laktam*, sedangkan strain HA-MRSA umumnya *resisten* terhadap beberapa kelas antibiotik *non beta laktam*. Selanjutnya, kedua jenis MRSA memiliki fitur genetik yang berbeda. HA-MRSA biasanya mempunyai SCCmec (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*) besar yang merupakan tipe I, II, atau III, sementara CA-MRSA memiliki SCCmec yang lebih kecil dan biasanya termasuk tipe IV atau V. Namun penelitian terakhir melaporkan bahwa beberapa isolat HA-MRSA membawa SCCmec tipe IV, dan tipe SCCmec III diidentifikasi dalam kedua kategori. Karakteristik genotipe lain dari kedua jenis MRSA adalah gen yang mengkode faktor *virulensi*, diantaranya gen *pvl* yang mengkode *toksin leukosidin*, dominan pada CA-MRSA dan kadang-kadang ditemukan pada HA-MRSA. Gen *virulensi* lainnya seperti gen yang mengkode *hemolisin* yang diekspresikan lebih banyak pada CA-MRSA.<sup>23</sup>

Selanjutnya, kedua jenis MRSA dibedakan berdasarkan asal infeksi. Infeksi yang disebabkan oleh CA-MRSA biasanya berhubungan dengan kulit dan jaringan lunak, sedangkan yang disebabkan oleh HA-MRSA lebih invasif. Namun infeksi CA-MRSA

---

<sup>22</sup> Michael Z. David and Robert S. Daum, "Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic," *Clinical Microbiology Reviews* 23, no. 3 (July 2010): 616–687.

<sup>23</sup> Steven Y. C. Tong et al., "Staphylococcus Aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management," *Clinical Microbiology Reviews* 28, no. 3 (July 2015): 603–661.

bersifat *fulminan* (tiba – tiba, cepat dan progresif) dan mengancam jiwa, dengan lebih banyak manifestasi klinis yang rumit.<sup>24</sup>

## F. Faktor Virulensi

*Virulensi Staphylococcus Aureus* berkaitan dengan faktor *virulensi* yang dimiliki bakteri tersebut dan respon imun pejamu terhadap infeksi. *Staphylococcus Aureus* menyebabkan berbagai infeksi dengan memproduksi banyak agen *virulensi* yang memungkinkan untuk menyebabkan penyakit. Banyak hal yang menyebabkan bakteri *Staphylococcus Aureus* memiliki berbagai jenis faktor *virulensi*, termasuk komponen yang meningkatkan perlekatan bakteri ke sel dan jaringan inang, sebagai agen *antiphagositosis*, *fibronektin binding protein*, dan faktor penggumpalan. Selain itu, faktor *virulensi* lainnya termasuk *sitolitik eksotoksin* yang menyerang sel darah putih dan sel darah merah<sup>25</sup> seperti *eksotoksin* ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), dan PVL (*Panton Valentine Leukosidin*).<sup>26</sup> *Staphylococcus Aureus* juga mengekspresikan *eksotoksin superantigen* seperti *enterotoxin* (A-G), TSST (*Toxic Shock Syndrome Toxin*) -1, dan ETA dan ETB (*Eksfoliatif Toxins A/B*).<sup>27</sup> Secara umum, semua komponen yang diproduksi oleh bakteri *Staphylococcus Aureus* dapat meningkatkan kemampuan mikroorganisme untuk menyebabkan berbagai infeksi, mulai dari kondisi klinis yang ringan hingga infeksi yang mengancam jiwa.<sup>28</sup>

---

<sup>24</sup> Xiaoying Xie et al., “Molecular Epidemiology and Characteristic of Virulence Gene of Community-Acquired and Hospital-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Isolates in Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Guangzhou, Southern China,” *BMC Infectious Diseases* 16, no. 1 (December 22, 2016): 339.

<sup>25</sup> Darah terdiri dari sel darah dan plasma darah. Sel darah terdiri dari sel darah merah (*eritrosit*), sel darah putih (*leukosit*) dan trombosit (*platelet*). Sel darah putih terdiri dari sel granulosit (*neutrofil*, *basofil*, *eosinofil*) dan sel agranulosit (*limfosit*, *monosit*, *macrophage*). Sedangkan plasma darah berisi cairan darah yang mengandung nutrisi (*glukosa*, *asam amino*), sisa metabolisme (*ureum*, *kreatinin*), elektrolit (K, Na, Cl), hormon dll.

<sup>26</sup> Toxin bakteri adalah racun yang diproduksi oleh bakteri yang menyebabkan efek negatif pada sel inang. Racun yang dihasilkan dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu *endotoksin* dan *eksotoksin*. *Endotoksin* merupakan racun dari bagian integral dinding sel bakteri dan terkait dengan LPS (*lipopolisakarida*), biasanya dihasilkan oleh bakteri Gram negatif sedangkan *eksotoksin* merupakan racun yang disekresikan oleh bakteri, biasanya dihasilkan oleh bakteri Gram positif dan Gram negatif.

<sup>27</sup> Gnanamani, Hariharan, and Paul-Satyaseela, “*Staphylococcus Aureus*: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach.”

<sup>28</sup> Michael Otto, “Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*,” *Annual Review of Microbiology* 64, no. 1 (October 13, 2010): 143–162.

## 1. Toxins

### a. PFT (*Pore Forming Toxins*)

PFT terdiri dari PVL, Luk E (*Leukosidin E*) - Luk D (*Leukosidin D*) *Toxins*, *Hemolisin- $\alpha$* , *Hemolisin- $\beta$*  dan *Hemolisin- $\gamma$* . PVL merupakan *leukotoxin* yang dikelompokkan berdasarkan kecepatan elusi dengan dua berat molekul yang berbeda yakni lambat, dikenal sebagai LukS-PVL (*Leukocidin S-PVL*) dan cepat, dikenal sebagai LukF-PVL (*Leukosidin F-PVL*). Kedua protein ini dikodekan oleh gen *LukS-LukF*. Toksin PVL sebagian besar terkait dengan strain CA-MRSA, sekitar 85% kasus adalah infeksi kulit dan jaringan lunak serta *pneumonia*, sedangkan 5% kasus terkait dengan *isolat nosokomial*. Toksin PVL adalah *sitotoksik* dan merusak sel imun, seperti sel darah putih dan sebagian besar sel *fagosit*, karena kemampuannya menyebabkan pembentukan lubang pori – pori pada membran sel *leukosit*. Kasus klinis *pneumonia* yang disebabkan oleh *Staphylococcus Aureus* pembawa PVL lebih fatal daripada strain *Staphylococcus Aureus* PVL negatif. Kondisi klinis lain yang terkait dengan toksin PVL diantaranya *dermonekrosis*, *furunkel*, *abses* kulit, dan infeksi kulit *nekrotik* parah dan tidak ditemukan pada infeksi seperti *endokarditis*, *pneumonia* yang didapat di rumah sakit, *mediastinitis*, infeksi saluran kemih, *enterokolitis*, dan *sindrom syok toksik*.<sup>29</sup>

*LukE-LukD Toxins* adalah jenis lain dari PFT yang terdiri dari subunit Luke dan LukD. Toksin ini memiliki efek *leukosidal* pada sel *leukosit* diantaranya sel *fagosit* dan *neutrofil* manusia. PFT menyebabkan kematian sel inang, termasuk aktivasi peradangan jalur *makrofag* dan *monosit* untuk menginduksi aktivitas *litik* dan *pro-inflamasi*.<sup>30</sup> Hla (*Hemolisin- $\alpha$* ) adalah jenis *eksotoksin* yang diproduksi oleh sebagian besar isolat klinis, dikodekan oleh gen hla. Toksin hla bersifat *sitotoksik* terhadap *eritrosit*. Toksin ini juga diketahui memiliki efek pada berbagai sel manusia seperti sel *epitel*, *makrofag*, sel T, sel *endotel*, dan *monosit*. Hla memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit. *Staphylococcus Aureus* mutan tanpa gen hla menunjukkan penurunan *virulensi* pada model penyakit invasif dan pada orang sehat. *Staphylococcus Aureus* yang memiliki gen hla dapat menyebabkan *pneumonia*, *sepsis*, *abses* otak, *arthritis septik*, dan infeksi *kornea*. Hla dapat menyebabkan kerusakan sel inang melalui dua jalur yaitu pembentukan lubang

<sup>29</sup> Laura J Shallcross et al., “The Role of the Pantone-Valentine Leucocidin Toxin in Staphylococcal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *The Lancet Infectious Diseases* 13, no. 1 (January 2013): 43–54.

<sup>30</sup> András N. Spaan, Jos A. G. van Strijp, and Victor J. Torres, “Leukocidins: Staphylococcal Bi-Component Pore-Forming Toxins Find Their Receptors,” *Nature Reviews Microbiology* 15, no. 7 (July 19, 2017): 435–447.



pori – pori di membran sel target atau menginduksi pelepasan *sitokin* dan *kemokin*. Pembentukan pori – pori dapat mengakibatkan kematian sel target melalui perubahan gradien ion, dan akibatnya merusak membran dan kematian sel.<sup>31</sup> Hlb (*Hemolisin- β*), dikodekan oleh gen *hly*, adalah protein sitotoksik lain yang menyebabkan pembentukan pori di membran sel inang. Hlb juga disebut *sphingomyelinase* C karena *menghidrolisis sphingomyelin* di membran sel inang, terutama di sel *eukariotik* yang membentuk *fosforilkolin* dan *ceramide*. Hlb sangat spesifik untuk jenis sel dan spesies inang yang disebabkan oleh perbedaan komposisi *sphingomyelin* dalam membran sel *eritrosit*. *Sfingomyelinase* terdiri senyawa *diester fosfat*, dan perannya dalam penyakit belum sepenuhnya dipahami. Hlb berdampak buruk bagi sel manusia, terutama sel *dermal* kulit, sel darah putih (sel *polimorfonuklear*), *limfosit*, dan *monosit*. Hlb menghambat *sekresi IL (Interleukin) 8* oleh sel *endotel*, yang melindungi *Staphylococcus Aureus* dari sel *fagosit*.<sup>32</sup> Beberapa penelitian telah membahas pentingnya Hlb dalam patogenesis penyakit yang disebabkan oleh *Staphylococcus Aureus*, seperti *pneumonia*, *endokarditis* dan infeksi *kornea*.<sup>33</sup>

### **b. Superantigen Staphylococcus**

*Superantigen Staphylococcus* terdiri dari TSST-1 dan ETs (*Epidermolytic Toxins*) A dan B. TSST-1 adalah salah satu *toksin* SAGs (*Super Antigens*) dikenal juga sebagai SEs (*Staphylococcal Enterotoxins*). TSST-1 menyebabkan aktivasi respon imun berlebihan oleh T-*limfosit*, yang menyebabkan pelepasan sejumlah besar *sitokin*, seperti IL (*Inter Leukin*) 2, IFN  $\gamma$  (*Interferon -γ*), dan TNF (*Tumor Necrotic Factor*) disertai dengan manifestasi klinis berupa demam, ruam, pengelupasan kulit, *hipotensi*, dan disfungsi multi organ.<sup>34</sup> Sedangkan ETs dikenal sebagai *toksin eksfoliatif* tipe A dan B. Kedua jenis enzim ini memiliki afinitas tinggi terhadap *serin* yang disekresikan oleh *Staphylococcus Aureus*. ETs menyebabkan kerusakan *intra-epidermal* pada lapisan sel *granular* dengan menghancurkan pertemuan antara *keratinosit* dan sel *epidermis*,

<sup>31</sup> Kellie Burnside et al., “Regulation of Hemolysin Expression and Virulence of *Staphylococcus Aureus* by a Serine/Threonine Kinase and Phosphatase,” ed. Ramy K. Aziz, *PLoS ONE* 5, no. 6 (June 11, 2010): e11071.

<sup>32</sup> Y. Katayama et al., “Beta-Hemolysin Promotes Skin Colonization by *Staphylococcus Aureus*,” *Journal of Bacteriology* 195, no. 6 (March 15, 2013): 1194–1203.

<sup>33</sup> Marietta Flores-Díaz et al., “Bacterial Sphingomyelinases and Phospholipases as Virulence Factors,” *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 80, no. 3 (September 2016): 597–628.

<sup>34</sup> Dorothee Grumann, Ulrich Nübel, and Barbara M. Bröker, “*Staphylococcus Aureus* Toxins – Their Functions and Genetics,” *Infection, Genetics and Evolution* 21 (January 2014): 583–592.

mengakibatkan pengelupasan kulit dan pembentukan bula. ETs menghancurkan *desmosom cadherin*, zat yang terletak di bagian superfisial kulit. Epidemiologi tipe ETs bervariasi antara negara, ETs B dominan di Jepang, sementara ETs A didistribusikan lebih banyak di AS, Eropa, dan Afrika. Manifestasi klinis ETs dapat mengarah pada kerusakan lokal seperti *impetigo bulosa* atau sistemik seperti SSSS (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*).<sup>35</sup> Sindrom kulit akibat ETs ditandai dengan pengelupasan kulit, demam tinggi, nyeri akibat ruam kulit, dan bula. *Impetigo bulosa* dan SSSS disebabkan oleh etiologi yang sama namun daerah infeksi yang berbeda, dimana *Impetigo bulosa* terbatas pada area tertentu dari tubuh, sedangkan SSSS mempengaruhi area kulit yang lebih luas. SSSS dapat terjadi pada bayi dan orang dewasa, tetapi tingkat keparahan penyakit dan tingkat kematian berbeda. Penyakit ini sebagian besar terjadi pada bayi dan anak-anak tetapi tingkat kematiannya relatif rendah (sekitar 5%) dengan penanganan yang tepat. Sedangkan pada orang dewasa tingkat kematiannya lebih tinggi (sekitar 59%) terutama pada individu dengan immunosupresi.<sup>36</sup>

## 2. ACME (*Arginine Catabolic Mobile Element*)

ACME pada awalnya terdapat pada *Staphylococcus Epidermidis*, yang bertindak sebagai *reservoir* untuk ACME, kemudian ditransfer ke *Staphylococcus Aureus* melalui pemindahan horizontal. ACME terdiri dari dua kelompok gen yaitu *arc* (*Activity Regulated Cytoskeleton*) diantaranya *arcA*, *arcB*, *arcC*, *arcD* dan *opp* (*Oligo Peptide Permease*) diantaranya *opp3-A*, *opp3-B*, *opp3-C*, *opp3-D*. ACME dapat meningkatkan kemampuan bakteri *Staphylococcus Aureus* untuk bertahan di daerah kulit dan selaput lendir dengan mengubah kondisi pH (dari asam menjadi basa) dan membentuk *poliamina*. AMCE didominasi strain CA-MRSA.<sup>37</sup>

## 3. *Agr* (*Accessory Gene Regulator*) group

Sebagian besar ekspresi gen terkait *virulensi Staphylococcus Aureus* dikendalikan oleh tiga regulator yaitu *agr* (*Accessory Gene Regulator*), *sar* (*Staphylococcal Accessory Regulator*) dan *sae*

---

<sup>35</sup> Ricardo B. Mariutti et al., “Exfoliative Toxins of *Staphylococcus Aureus*,” in *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus Aureus* (InTech, 2017).

<sup>36</sup> Oliveira, Borges, and Simões, “*Staphylococcus Aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases.”

<sup>37</sup> Anna C. Shore et al., “Characterization of a Novel Arginine Catabolic Mobile Element (ACME) and *Staphylococcal Chromosomal Cassette Mec Composite Island* with Significant Homology to *Staphylococcus Epidermidis* ACME Type II in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Genotype,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55, no. 5 (May 2011): 1896–1905.

(*Staphylococcus Aureus Exoprotein*). Agr mengatur dan mengontrol ekspresi berbagai gen *virulensi* yang penting dalam patogenesis *Staphylococcus Aureus*, diantaranya *hemolisin* (alfa dan beta), TSST-1, dan *enterotoksin* (B dan C). Terdapat 4 komponen Agr yaitu *agrA*, *agrB*, *agrC* dan *agrD*. *AgrA* berfungsi sebagai pengatur respon, *agrC* sebagai reseptor sinyal, *agrB* dan *agrD* secara bersama menghasilkan AIP (*Auto Inducing Peptides*).<sup>38</sup>

## G. Resistensi Antimikroba

Salah satu mekanisme *Staphylococcus Aureus* resisten terhadap agen antimikroba adalah melalui transfer gen secara horizontal dari berbagai MGEs (*Mobile Genetic Elements*) diantaranya *bakteriophage*, *plasmid*, SCCs (*Staphylococcus Cassette Chromosomes*), *transposon*, dan PAIs (*Pathogenicity Islands*). Semua MGEs yang disebutkan di atas berpotensi membawa gen *resistensi* antibiotik yang dapat diprediksi berdasarkan ukuran *plasmid* yang dimiliki oleh bakteri. *Plasmid* kecil dapat membawa gen yang resisten terhadap *tetrasiklin*, *erythromycin*, dan *kloramfenikol*, sedangkan *plasmid* besar membawa gen *resistensi* terhadap *makrolida*, *beta laktam*, dan *aminoglikosida*. Di sisi lain, *plasmid* yang lebih besar membawa gen yang mengintegrasikan dengan MGEs lain dan menghasilkan *resistensi* terhadap *erythromycin*, *vankomisin*, *beta laktam*, *trimetoprim*, dan *spektinomisin*.<sup>39</sup>

### 1. Resistensi terhadap Antibiotik Golongan *Beta laktam*

*Penisilin* termasuk dalam golongan antibiotik *beta-laktam* yang memiliki cincin *beta-laktam* di dalam strukturnya, yang mengikat dinding sel bakteri, menonaktifkannya, dan mencegah sintesis dinding sel bakteri. Mekanisme *resistensi Staphylococcus Aureus* terhadap *beta-laktam* terjadi melalui dua cara yaitu *beta-laktam penisilinase* dan gen *mecA* (*Methicillin resistance A*). Mekanisme pertahanan pertama dengan memproduksi enzim *penisilinase* atau *beta-laktamase*, enzim ini merusak cincin *beta-laktam* dalam struktur antibiotik *beta-laktam*, sehingga menonaktifkan antibiotik.<sup>40</sup> Mekanisme pertahanan kedua melalui akuisisi gen *mecA*, yang mengkode protein PBP (*Penicillin Binding*

<sup>38</sup> Katrina E. Traber et al., "Agr Function in Clinical *Staphylococcus Aureus* Isolates," *Microbiology* 154, no. 8 (August 1, 2008): 2265–2274.

<sup>39</sup> Asinamai Athliamai Bitrus et al., "In Vitro Transfer of Methicillin Resistance Determinants *MecA* from Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) to Methicillin Susceptible *Staphylococcus Aureus* (MSSA)," *BMC Microbiology* 17, no. 1 (December 4, 2017): 83.

<sup>40</sup> Gnanamani, Hariharan, and Paul-Satyaseela, "Staphylococcus Aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach."

*Protein*) 2a, dan membantu dalam sintesis dinding sel bakteri walaupun diberikan antibiotik *beta-laktam*. MRSA yang membawa gen *mecA resistensi* terhadap sebagian besar produk *beta-laktam*. Gen *mecA* terletak pada fragmen DNA kromosom SCC*mecA*, dan hanya ada di Strain MRSA. Mekanisme *resistensi* MRSA diduga karena adanya transfer vertikal *mecA* yang awalnya milik *Staphylococcus koagulase negatif* seperti *Staphylococcus Fleurettii*, *Staphylococcus Sciuri*, dan *Staphylococcus Vitulinus* di transfer ke *Staphylococcus Aureus* oleh suatu kondisi. Selain transfer vertikal diduga juga terjadi melalui transfer gen horizontal ke kromosom MSSA (*Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus*).<sup>41</sup>

## 2. Resistensi terhadap Antibiotik Golongan *Glikopeptida*

Salah satu jenis antibiotik golongan *glikopeptida* adalah *vankomisin* yang merupakan obat pilihan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh MRSA. kasus pertama *resistensi vankomisin* didokumentasikan di Jepang pada tahun 1996 ditandai dengan *resistensi* menengah terhadap *vankomisin* yang disebut sebagai VISA (*Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus*). VRSA (*Vankomisin Resistant Staphylococcus Aureus*) terjadi melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama disebabkan oleh penebalan dinding sel bakteri dan produksi *peptidoglikan* tambahan yang membutuhkan lebih banyak antibiotik untuk menghambat pertumbuhan sel bakteri. Mekanisme kedua diduga *Staphylococcus Aureus* memperoleh gen dari bakteri *Enterococci* yang *resisten* terhadap *vankomisin*.<sup>42</sup>

## 3. Resistensi terhadap Antibiotik *Tetrasiklin*

*Tetrasiklin* bersifat *bakteriostatik* dan antibiotik spektrum luas. *Tetrasiklin* menghambat sintesis protein dengan bekerja pada *subunit ribosom* 30S dan memblokir tRNA (*transfer Ribo Nucleic Acid*). Perlawanan bakteri *Staphylococcus Aureus* terhadap *tetrasiklin* dengan cara melindungi *ribosom*, yang dikodekan oleh gen *tetM* dan *tetO*, dan *efflux pump system*, yang dikodekan oleh gen *tetK* dan *tetL* yang dibawa oleh *plasmid*.<sup>43</sup>

---

<sup>41</sup> Junyan Liu et al., "Staphylococcal Chromosomal Cassettes Mec (SCC*mec*): A Mobile Genetic Element in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*," *Microbial Pathogenesis* 101 (December 2016): 56–67.

<sup>42</sup> K Hiramatsu, "Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Clinical Strain with Reduced Vancomycin Susceptibility," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, no. 1 (July 1, 1997): 135–136.

<sup>43</sup> M Emaneini et al., "Distribution of Genes Encoding Tetracycline Resistance and Aminoglycoside Modifying Enzymes in *Staphylococcus Aureus*

#### 4. Resistensi terhadap Antibiotik Golongan *Fluoroquinolone*

Antibiotik golongan *fluoroquinolone* menghambat sintesis DNA dengan menyerang enzim DNA *girase* yang dikodekan oleh gen *gyrA* dan *gyrB* dan *topoisomerase IV* yang dikodekan oleh gen *ParC* dan *ParE*. Mekanisme *resistensi fluorokuinolon* muncul dari mutasi pada target *girase* atau *topoisomerase IV* dengan mengubah *permeabilitas* antibiotik ke dalam sel bakteri. Selain itu, evolusi *resistensi* terhadap *fluoroquinolone* terjadi karena *multidrug efflux pump system* yang dimediasi oleh gen *norA*.<sup>44</sup>

#### 5. Resistensi terhadap Antibiotik Golongan *Aminoglikosida*

Antibiotik golongan *Aminoglikosida* digunakan untuk mengobati berbagai infeksi bakteri termasuk infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus Aureus* diantaranya *gentamisin* dan *kanamisin*. Golongan antibiotik ini mengganggu *sintesis* protein dan mengikat *subunit ribosom 30S*. *Resistensi* terhadap *aminoglikosida* terjadi melalui tiga jalur yaitu *mutasi* pada situs pengikatan *ribosom* pada antibiotik, modifikasi pada AMEs (*Aminoglycoside Modifying Enzymes*) yang mengakibatkan inaktivasi obat dan *efflux pump system*. AMEs yang berperan penting pada aspek klinik diantaranya AACs (*Aminoglikosida Asetil Transferase*), ANTs (*Aminoglikosida Nukleotidil Transferase*), dan APHs (*Aminoglikosida Phospho Transferase*), yang dikodekan oleh elemen genetik.<sup>45</sup>

#### 6. Resistensi terhadap Antibiotik Golongan *Ansamycins*

Antibiotik *rifampisin* merupakan antibiotik golongan *ansamycin* yang sering digunakan dalam kombinasi dengan *vankomisin* untuk mengobati kondisi MRSA. Seperti diketahui bahwa *rifampisin* merupakan salah satu antibiotik yang digunakan pada kasus *tuberkulosis* yang resistan terhadap banyak obat. Dengan demikian, kehati – hatian harus diambil ketika menggunakan *rifampisin* untuk infeksi *non-tuberkulosis*. *Rifampisin* mengganggu *sintesis* protein dengan menghambat *transkripsi* dengan memblokir RNA *polimerase*. *Resistensi rifampisin*

---

Strains Isolated from a Burn Center.,” *Annals of burns and fire disasters* 26, no. 2 (June 30, 2013): 76–80.

<sup>44</sup> Mayumi Tanaka et al., “Mechanism of Quinolone Resistance in *Staphylococcus Aureus*,” *Journal of Infection and Chemotherapy* 6, no. 3 (2000): 131–139.

<sup>45</sup> Seyed Mohsen Mahdiyoun et al., “Frequency of Aminoglycoside-Resistance Genes in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Isolates from Hospitalized Patients,” *Jundishapur Journal of Microbiology* 9, no. 8 (July 26, 2016).

dimediasi oleh mutasi pada gen *rpoB* yang mengkode beta unit yang berbeda dari RNA polimerase.<sup>46</sup>

## 7. Resistensi terhadap Antibiotik *Clindamisin* dan *Asam Fusidat*

*Clindamycin* termasuk antibiotik golongan *lincosamide*. *Clindamycin* mengganggu sintesis protein di sel bakteri dengan mengikat subunit ribosom 50S. Resistensi terhadap *lincosamides* terjadi melalui metilasi situs pengikatan reseptornya pada ribosom, akibatnya mengubah sel sasaran. Metilasi dimediasi oleh enzim yang disebut metilase dan dikodekan oleh gen *erm*. Sedangkan asam fusidat adalah agen lain yang termasuk dalam kelompok *fusidane*, digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh MRSA seperti infeksi kulit, jaringan lunak, dan sendi. Asam fusidat biasanya digunakan dalam kombinasi dengan antibiotik lain, paling sering rifampisin, sehingga mengurangi tingkat resistensi dibandingkan dengan obat tunggal. Asam fusidat menghambat sintesis protein dengan memblokir EF-G (*Elongation Factor G*), yang mencegah pemanjangan rantai peptida dengan menghambat translokasi tRNA peptidil. Dengan mengurangi tingkat sintesis protein, *Staphylococcus* lebih rentan terhadap fagosom. Resistensi terjadi karena mutasi kromosom pada gen *fusA*, yang mengkode EF-G, dan menghambat atau memblokir perlekatan antibiotik pada rantai peptidil, sehingga mencegah sintesis protein.<sup>47</sup>

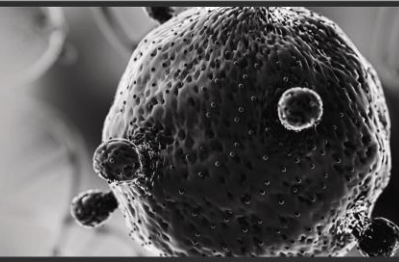
---

<sup>46</sup> Wenjing Zhou et al., "Molecular Characterization of Rifampicin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Isolates in a Chinese Teaching Hospital from Anhui, China," *BMC Microbiology* 12, no. 1 (December 22, 2012): 240.

<sup>47</sup> R. P. Adhikari et al., "Inducible Clindamycin and Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* in a Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal," *BMC Infectious Diseases* 17, no. 1 (December 11, 2017): 483.







## BAB II

### GELOMBANG SUARA DAN KULTUR SEL

#### A. Karakteristik Gelombang Suara

Dengan kondisi meningkatnya *resistensi Staphylococcus Aureus* terhadap antibiotik maka diperlukan cara lain untuk mengatasinya, salah satu nya dengan menggunakan gelombang suara. Tiga elemen yang diperlukan untuk menghasilkan gelombang suara yaitu sumber getar, media transmisi, dan penerima. Sumber getar mensuplai energi ke medium sekitarnya, kemudian medium mentransmisikan energi ini dari sumber ke penerima melalui gelombang suara.<sup>1</sup> Suara pada umumnya dapat didengar oleh telinga manusia dengan frekuensi antara 20 sampai 20.000 getaran per detik, tetapi jangkauannya sangat bervariasi. Secara umum gelombang suara diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok berdasarkan frekuensi suara yaitu *infra sound* ( $10^{-4} - 20$  Hz), suara yang dapat didengar ( $20 - 2 \times 10^4$  Hz) dan *ultra sound* ( $2 \times 10^4 - 10^{12}$  Hz).<sup>2</sup>

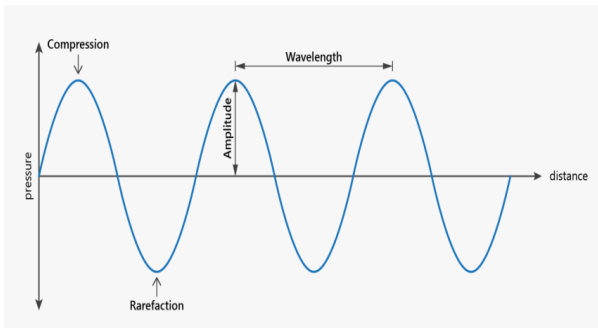
Kecepatan suara tidak konstan, karena bervariasi dalam medium yang berbeda dan dalam medium yang sama pada suhu yang berbeda juga. Bunyi merambat lebih lambat dalam gas daripada dalam cairan, dan lebih lambat dalam cairan daripada dalam padatan. Kemampuan menghantarkan suara bergantung pada kerapatan medium. Padatan adalah konduktor yang lebih baik daripada cairan, dan cairan adalah konduktor yang lebih baik

---

<sup>1</sup> Heidi Salonen et al., "Physical Characteristics of the Indoor Environment That Affect Health and Wellbeing in Healthcare Facilities: A Review," *Intelligent Buildings International* 5, no. 1 (January 2013): 3–25.

<sup>2</sup> Dahiru Muhammad, zakar Dahuwa, "A Riview Of The Principles And Applications Of Sound Wave," *IOSR Journal of Applied Physics* 9, no. 6 (2017): 48–61.

daripada gas. Selain itu kecepatan suara dalam padatan bervariasi dengan kecepatan suara dalam cairan maupun gas. Gelombang suara biasanya diwakili secara grafis oleh garis horizontal bergelombang, bagian atas gelombang (puncak) menunjukkan *condensation*/ kondensasi dan bagian bawah (palung) menunjukkan *rarefaction* (Gambar 2.1). Namun grafik ini hanyalah representasi bukan gambaran sebenarnya dari gelombang. Panjang gelombang suara diukur sebagai jarak dari titik kondensasi puncak ke titik berikutnya yang mengikutinya atau dari titik mana pun pada satu gelombang ke titik yang sesuai pada gelombang berikutnya dalam rangkaian gelombang. Gelombang suara dapat berupa gelombang mekanik, yaitu gelombang yang membutuhkan media bahan untuk perambatannya sebagai contoh gelombang pada tali dan gelombang pada air. Jadi, energi mekanik (energi kinetik,  $T$ , dan energi potensial,  $V$ ) berpindah dari satu bagian medium ke bagian lain. Partikel – partikel medium yang berurutan mengulangi rangkaian gerakan yang sama dengan permulaan gerakannya namun sedikit lebih lambat dari yang sebelumnya. Selain itu, gelombang mekanik memiliki sifat-sifat sebagai berikut yaitu *Refraksi*, *Refleksi* dan *Interferensi*.<sup>3</sup>



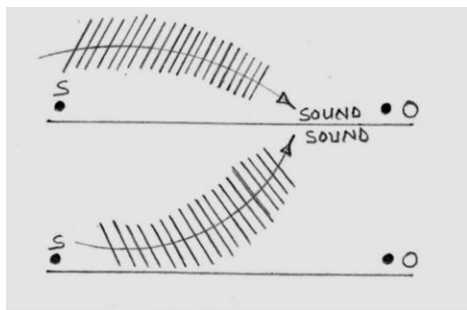
Gambar 2.1 Representasi gelombang suara

## 1. Refraksi (Pembiasan)

Gelombang suara dapat dibiaskan dan juga dipantulkan. Pembiasan suara menjelaskan mengapa suara lebih mudah didengar di malam hari daripada di siang hari. Pada siang hari, lapisan atas udara lebih dingin daripada lapisan dekat bumi. Bunyi merambat lebih cepat ketika suhu tinggi menyebabkan gelombang suara dibiaskan menjauhi bumi sehingga intensitas suara gelombang

<sup>3</sup> Muhammad, zakar Dahuwa, "A Riview Of The Principles And Applications Of Sound Wave."

menjadi berkurang. Contoh yang lain, seorang pengamat yang jauh di titik O mendengar suara dari suatu sumber lebih mudah ketika angin bertiup ke arahnya daripada menjauhinya (Gambar 2.2). Ketika angin bertiup ke arah O, bagian bawah gelombang suara bergerak lebih lambat daripada bagian atas.<sup>4</sup>



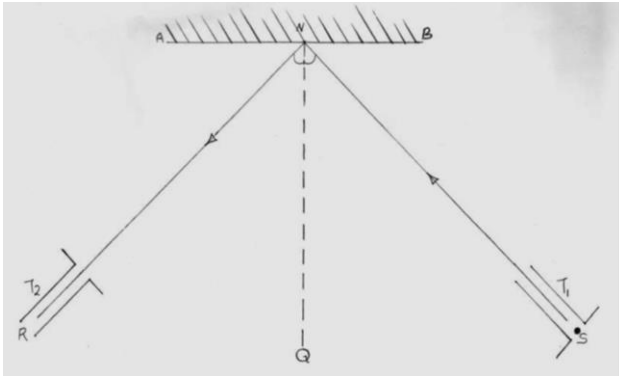
Gambar 2.2 Pembiasan gelombang suara

## 2. Refleksi (Pemantulan)

Gelombang suara dipantulkan dari suatu bidang datar sehingga sudut datang sama dengan sudut pantul. Hal ini dibuktikan dengan menempatkan tabung T1 di depan permukaan bidang AB, kemudian meniup peluit perlahan dari S, diarahkan ke N, dari titik N dibuat garis normal ke Q. disisi lain terdapat tabung T2 yang berisi mikrofon yang sangat sensitif dan dihubungkan ke osiloskop sinar katoda pada R, hal ini menunjukkan bahwa gelombang yang dipantulkan berada dalam arah NR. Maka akan didapat sudut  $RNQ = \text{sudut } SNQ$  (Gambar 2.3) di bawah ini.<sup>5</sup>

<sup>4</sup> V. Sh. Shagapov and V. V. Sarapulova, "Reflection and Refraction of Acoustic Waves at the Interface between a Gas and a Disperse Systems," *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics* 56, no. 5 (September 7, 2015): 838–847.

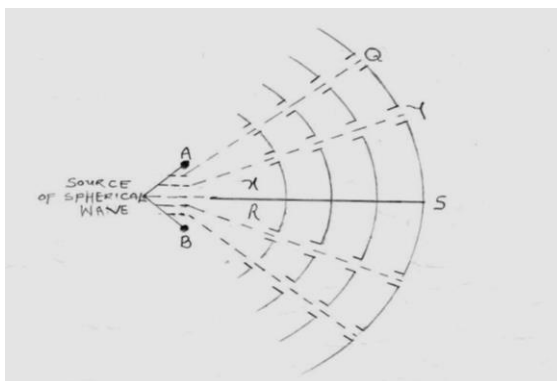
<sup>5</sup> D A Gubaidullin, D D Gubaidullina, and Yu V Fedorov, "Transmission and Reflection of Sound Wave from a Layer of Liquid with Gas Bubbles," *Journal of Physics: Conference Series* 789 (January 2017): 012016.



Gambar 2.3 Pemantulan gelombang suara

### 3. Interferensi

Ketika dua atau lebih gelombang dengan frekuensi yang sama saling tumpang tindih, fenomena tersebut dikenal sebagai interferensi gelombang. Interferensi mudah ditunjukkan dalam tangki riak, di mana dua sumber gelombang A dan B dengan frekuensi yang sama digunakan. Pola interferensi dapat dijelaskan dari prinsip superposisi. Jika osilasi S dari A dan B sefasa, puncak dari A akan tiba pada waktu yang sama dengan puncak dari B di sembarang titik pada garis RS (Gambar 2.4). Sepanjang XY, puncak dari A akan tiba sebelum puncak yang sesuai dari B. Setiap titik pada XY adalah setengah dari panjang gelombang,  $\lambda/2$  terdekat ke A daripada ke B, sehingga puncak dari A tiba pada waktu yang sama sebagai palung dari B, dan resultannya adalah nol.<sup>6</sup>



Gambar 2.4 Interferensi gelombang suara

<sup>6</sup> Muhammad, zakar Dahuwa, "A Riview Of The Principles And Applications Of Sound Wave."

## B. Resonansi

Resonansi terjadi ketika sebuah benda beresilasi pada frekuensi alaminya sendiri sebagai akibat dari impuls yang diterimanya dari badan sistem yang beresilasi. Penguatan suara melalui Resonansi dengan pelepasan sejumlah besar energi yang menyertainya memiliki banyak konsekuensi yang berguna dan banyak merugikan, seperti Resonansi kolom udara dalam suara yang dapat didengar dari pancaran udara yang bergetar. Namun, Resonansi radio dan penguat suara pada frekuensi tertentu akan menghasilkan distorsi ucapan atau musik yang tidak dapat diterima. Sebuah benda yang memiliki sifat inersia dan elastisitas dapat diatur menjadi getaran. Sebagian besar benda dapat bergetar dalam lebih dari satu mode dan untuk masing-masing mode getaran ini, ada frekuensi yang terkait. Dalam setiap mode getaran ini, satu set gelombang berdiri diatur oleh tubuh. Gelombang berdiri tersebut dapat transversal atau longitudinal tergantung pada bentuk dan karakteristik benda yang bergetar. Selain itu, ada tiga jenis *Resonansi* berdasarkan media yang bergetar dan sistem yang menyebabkannya, yaitu:

1. Resonansi Mekanik: terjadi ketika suatu benda diatur ke dalam osilasi oleh sistem mekanis, dimana benda tersebut beresilasi pada frekuensi alami yang sama dengan frekuensi sistem mekanis.
2. Resonansi Akustik: terjadi ketika media udara memperoleh frekuensi alami yang sama dengan frekuensi sistem beresilasi lain yang memproduksinya.
3. Resonansi Listrik: terjadi ketika arus yang mengalir melalui konduktor beresilasi pada frekuensi alami karena impuls.<sup>7</sup>

## C. Media Transmisi

Gerak sumber getar menimbulkan gelombang dalam medium elastis di sekitarnya. Bila sumber getar bersifat transversal atau longitudinal, gelombang yang terbentuk pada medium sekitarnya adalah gelombang kompresi yang frekuensinya sama dengan frekuensi sumber getaran. Selain itu, jika frekuensi berada dalam kisaran yang dapat dikenali oleh telinga, gelombang tersebut adalah gelombang suara. Namun, gelombang suara melibatkan kompresi

---

<sup>7</sup> Tomáš Hůlan et al., "The Sonic Resonance Method and the Impulse Excitation Technique: A Comparison Study," *Applied Sciences* 11, no. 22 (November 16, 2021): 10802.

beberapa material yang hanya dapat ditransmisikan melalui media material yang memiliki massa dan elastisitas. Selain itu, tidak ada suara yang dapat ditransmisikan melalui ruang hampa.<sup>8</sup>

#### D. Kecepatan Suara dalam Medium

Kecepatan suara tergantung pada kerapatan dan elastisitas medium, kecepatan bervariasi dari medium ke medium. Cepat rambat suara di udara sekitar 332 m/s. Kecepatan suara didefinisikan sebagai kecepatan yang harus ditempuh, memiliki satuan meter per detik (m/s). Gelombang suara dapat ditransmisikan melalui media padat, cair dan gas.<sup>9</sup>

#### E. Produksi Suara

Setiap benda bergetar yang frekuensinya berada dalam kisaran yang dapat didengar akan menghasilkan suara, asalkan dapat mentransfer energi yang cukup ke medium untuk mencapai ambang batas pendengaran. Meskipun batas ini tercapai, seringkali suara perlu dikuatkan sehingga mudah terdengar di tempat pendengar. Untuk tujuan ini, penguat suara dapat digunakan untuk meningkatkan intensitas suara. Ketika penguat suara digunakan, getaran ditransmisikan langsung dan memaksanya untuk bergetar. Getaran gabungan mampu memberikan energi yang lebih besar ke udara daripada getaran aslinya. Jika penguat suara ingin mereproduksi getaran dengan tepat maka tidak boleh ada frekuensi Resonansi, karena Resonansi akan mengurangi kualitas suara.<sup>10</sup>

#### F. Aplikasi Gelombang Suara

Gelombang suara dapat digunakan untuk berbagai tujuan diantaranya mengirimkan pesan antar kapal selam, pelacakan di bawah kapal air dan benda – benda seperti gunung es, memeriksa ketebalan pelat, pipa atau selubung yang korosi, bahkan gelombang suara dapat dijadikan sebagai senjata.<sup>11</sup> Selain hal tersebut,

---

<sup>8</sup> Muhammad, zakar Dahuwa, “A Riview Of The Principles And Applications Of Sound Wave.”

<sup>9</sup> Muhammad Hamdan, “Speed of Sound and Sound Openness,” *Journal of Social Sciences and Educational Studies (JSSES)* 1, no. 4 (2020): 8–14.

<sup>10</sup> Muhammad, zakar Dahuwa, “A Riview Of The Principles And Applications Of Sound Wave.”

<sup>11</sup> Maya Brehm and Anna de Courcy Wheeler, “Acoustic Weapons,” *Discussion paper for the Convention on Certain Conventional Weapons (CCW)* (2018).

gelombang suara dapat dijadikan sumber energi.<sup>12</sup> Dalam bidang sains dan kedokteran gelombang suara memiliki banyak kegunaan diantaranya *ultra sound*. Efek biologis dari *ultra sound* dan mekanisme biofisiknya telah diselidiki secara ekstensif dalam beberapa dekade terakhir. *Ultra sound* telah berhasil dikombinasikan dengan bioteknologi dan banyak digunakan dalam bidang kedokteran sebagai alat diagnostik dan terapeutik. *Ultra sound* dapat digunakan untuk menghambat dan membunuh bakteri yang tidak diinginkan, tetapi dapat juga digunakan untuk perkembangan sejumlah bakteri seperti *Escherichia Coli*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Bacillus* dan *Pseudomonas Aeruginosa* melalui sejumlah efek fisik, mekanik dan kimia yang timbul dari efek gelombang suara. Namun, efek tersebut sangat dipengaruhi oleh frekuensi dari gelombang suara tersebut.<sup>13</sup> Selain *ultra sound*, *infra sound* juga digunakan dalam diagnostik dan terapeutik meskipun efek samping yang disebabkan oleh *infra sound* dan mekanisme potensinya masih belum dipahami dengan jelas.<sup>14</sup>

Teknologi *ultra sound* menggunakan energi yang besar dan membutuhkan biaya yang relatif mahal jika digunakan untuk dekontaminasi atau produksi mikrobiologis. Cara alternatif yang lebih terjangkau dan praktis dengan menggunakan gelombang suara terdengar, terdapat beberapa penelitian yang membuktikan bahwa gelombang suara yang terdengar antara 6 kHz hingga 40 kHz dapat menginduksi pembentukan koloni *Bacillus Carbophilus*. Bahkan jenis gelombang suara terdengar yang dihasilkan melalui musik klasik dapat mempengaruhi kultur sel manusia.<sup>15</sup> Selain pemberian gelombang suara terdengar yang dihasilkan baik dengan berbagai jenis frekuensi suara maupun dengan musik, ternyata penggunaan gelombang suara yang dihasilkan melalui pembacaan ayat suci al-Qur'an juga banyak dilakukan penelitian, mulai dari penurunan tanda tanda vital tubuh (tekanan darah, jumlah nadi,

---

<sup>12</sup> "Retraction: Power Generation Using Sound by Piezo Electric Material (J. Phys.: Conf. Ser. 1916 012003)," *Journal of Physics: Conference Series* 1916, no. 1 (May 1, 2021): 012243.

<sup>13</sup> E. Joyce et al., "The Development and Evaluation of Ultrasound for the Treatment of Bacterial Suspensions. A Study of Frequency, Power and Sonication Time on Cultured Bacillus Species," *Ultrasonics Sonochemistry* 10, no. 6 (October 2003): 315–318.

<sup>14</sup> Geoff Leventhall, "What Is Infrasound?," *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 93, no. 1–3 (January 2007): 130–137.

<sup>15</sup> Nathalia R. Lestard and Marcia A. M. Capella, "Exposure to Music Alters Cell Viability and Cell Motility of Human Nonauditory Cells in Culture," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016 (2016): 1–7.



frekuensi nafas dan saturasi oksigen),<sup>16</sup> penurunan frekuensi detak jantung,<sup>17</sup> sampai pada level kultur sel manusia.<sup>18</sup>

## G. Gelombang Suara untuk Pengobatan

Penggunaan suara sebagai agen alternatif dan pelengkap untuk tujuan terapeutik telah mendapat perhatian dalam beberapa tahun terakhir. Jenis pengobatan ini banyak digunakan sebagai alternatif pengobatan klinis dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan kehidupan manusia<sup>19</sup>. Seperti kita ketahui bahwa air merupakan konduktor suara yang baik, air merupakan komponen terbesar dalam tubuh manusia sekitar 70% dari tubuh, suara dapat dengan mudah melewati tubuh manusia. Interaksi antara sel dan suara menjadi topik yang sangat menantang untuk dieksplorasi. Respon sel tubuh manusia terhadap suara adalah proses yang sangat rumit<sup>20</sup>.

Banyak penelitian menyatakan bahwa suara berespon tidak hanya terbatas pada emosi, tetapi juga dapat mempengaruhi struktur yang sangat kecil seperti sel. Hal ini ditunjukkan dalam sebuah penelitian secara *in vitro* terhadap sel yang mendapat paparan suara, dimana paparan suara merupakan getaran mekanis sehingga memberi tekanan secara mekanis pada sel.<sup>21</sup>

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa respons seluler terhadap suara bergantung pada beberapa faktor seperti karakteristik intrinsik dari jenis sel dan sifat suara<sup>22</sup>. Oleh karena itu penggunaan suara yang tepat dapat meningkatkan proses

<sup>16</sup> Ali Mansouri et al., "Investigating Aid Effect of Holy Quran Sound on Blood Pressure, Pulse, Respiration and O<sub>2</sub> Sat in ICU Patients," *International Journal of Scientific Study* 5, no. 7 (2017): 218–222.

<sup>17</sup> N F Daud and Z Sharif, "Effect of Listening to the Al-Quran on Heart Sound," *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 341 (March 2018): 012023.

<sup>18</sup> Rosyafirah Hashim, Munirah Sha'ban, and Zainul Ibrahim Zainuddin, "Healing with Sound: Exploring Possible Applications of Qur'anic Recitation in Cell Culture," *Revelation and Science* 7, no. 1 (2017): 32–41.

<sup>19</sup> Monireh Mahjoob et al., "The Effect of Holy Quran Voice on Mental Health," *Journal of Religion and Health* 55, no. 1 (February 14, 2016): 38–42.

<sup>20</sup> Márcia A. M. Capella et al., "Direct Effects of Music in Non-Auditory Cells in Culture," *Noise and Health* 15, no. 66 (2013): 307.

<sup>21</sup> Nathalia R. Lestard and Marcia A. M. Capella, "Exposure to Music Alters Cell Viability and Cell Motility of Human Nonauditory Cells in Culture," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016 (2016): 1–7.

<sup>22</sup> Ventura C., "Fashioning Cellular Rhythms with Magnetic Energy and Sound Vibration: A New Perspective for Regenerative Medicine," *CellR4* 2, no. 2 (2014): e839.

penyembuhan. Sementara itu, Aggio dan rekan menambahkan bahwa suara dapat mengurangi produksi biomassa dalam sel ragi<sup>23</sup>.

Penggunaan bacaan al-Quran sebagai teknik dalam pendekatan penyembuhan suara tampaknya menjanjikan. Bacaan al-Qur'an sebagai suara alami dapat memiliki kualitas unik yang mampu menyembuhkan sel kanker. Temuan penelitian saat ini sejalan dengan penulis lain yang menunjukkan bahwa pembacaan al-Qur'an dapat memiliki efek positif pada sel kanker. Gagasan ini didukung oleh sebuah penelitian, yang menunjukkan bahwa pembacaan al-Qur'an sebagai terapi alternatif dapat mengarah pada perbaikan penyakit kronis<sup>24</sup>.

Tumiran dan rekan mengatakan bahwa pembacaan al-Qur'an adalah teknik penyembuhan suara pelengkap yang memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan penyembuhan suara rutin<sup>25</sup>. Dalam penelitian lain, ditunjukkan bahwa membaca atau mendengarkan ayat – ayat al-Qur'an dapat memiliki efek yang menjanjikan pada sel manusia<sup>26</sup>.

Bacaan al-Qur'an juga memiliki gaya yang lancar, ekspresi yang kuat, dan suara yang menenangkan.<sup>27</sup> Babamohamadi dan rekan menunjukkan bahwa membacakan al-Qur'an kepada orang sakit akan memiliki efek penyembuhan yang cukup besar.<sup>28</sup>

Tumiran dan rekan menegaskan beberapa poin mendalam tentang penyembuhan dengan pembacaan al-Qur'an. Suara bacaan al-Qur'an bisa memberikan energi spiritual yang mendalam. Proses penyembuhan dengan tilawah al-Qur'an dapat mempengaruhi

---

<sup>23</sup> Raphael Bastos Mereschi Aggio, Victor Obolonkin, and Silas Granato Villas-Bôas, "Sonic Vibration Affects the Metabolism of Yeast Cells Growing in Liquid Culture: A Metabolomic Study," *Metabolomics* 8, no. 4 (August 4, 2012): 670–678.

<sup>24</sup> Morteza Darabinia, Ali Morad Heidari Gorji, and Mohammad Ali Afzali, "The Effect of the Quran Recitation on Mental Health of the Iranian Medical Staff," *Journal of Nursing Education and Practice* 7, no. 11 (June 19, 2017): 30.

<sup>25</sup> Mohd Anzari Tumiran et al., "Addressing Sleep Disorder of Autistic Children with Qur'anic Sound Therapy," *Health* 05, no. 08 (2013): 73–79.

<sup>26</sup> Teddy Surya Gunawan and Mira Kartiwi, "On the Characteristics of Various Quranic Recitation for Lossless Audio Coding Application," in *2016 International Conference on Computer and Communication Engineering (ICCCCE)* (IEEE, 2016), 121–125.

<sup>27</sup> Noor Ashikin Zulkurnaini et al., "The Comparison between Listening to Al-Quran and Listening to Classical Music on the Brainwave Signal for the Alpha Band," in *2012 Third International Conference on Intelligent Systems Modelling and Simulation* (IEEE, 2012), 181–186.

<sup>28</sup> Hassan Babamohamadi et al., "The Effect of Holy Qur'an Recitation on Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial," *Journal of Religion and Health* 54, no. 5 (October 6, 2015): 1921–1930.

pendengarnya meskipun tidak memahami makna ayat <sup>29</sup>. Penelitian lain tentang efek penghambatan proliferasi yang signifikan pada *Human Prostate Adenocarcinoma Cell Line* yang diobati dengan *cisplatin* dengan paparan bacaan al-Qur'an dari pada *Human Prostate Adenocarcinoma Cell Line* yang diobati dengan *cisplatin* saja.<sup>30</sup>

## H. Efek Gelombang Suara Terdengar Berbasis Speaker pada Kultur Sel

Penggunaan gelombang suara khususnya musik dapat menimbulkan efek fisiologis dan psikologis bagi makhluk biologis.<sup>31</sup> Sehubungan dengan ini, upaya untuk mencapai pemahaman yang lebih dalam tentang hubungan antara suara dan tubuh manusia menjadi lebih spesifik pada tingkat yang sangat kecil di bidang *mekanobiologi* dalam beberapa dekade terakhir.<sup>32</sup> Banyak penelitian untuk memahami transduksi mekano melalui isyarat mekanis yang disebabkan oleh gangguan akustik pada respons seluler.<sup>33</sup> Berbagai jenis sel telah diteliti diantaranya penelitian pada sel tumbuhan,<sup>34</sup> mikro organisme,<sup>35</sup> sel pendengaran,<sup>36</sup> dan sel *mamalia* baik secara *in vitro*<sup>37</sup> maupun *in vivo*.<sup>38</sup>

---

<sup>29</sup> Tumiran et al., "Addressing Sleep Disorder of Autistic Children with Qur'anic Sound Therapy."

<sup>30</sup> Ali Mehrafsar and Mohammad Javad Mokhtari, "Effect of Exposure to Quran Recitation on Cell Viability, Cell Migration, and BCL2L12 Gene Expression of Human Prostate Adenocarcinoma Cell Line in Culture," *Health, Spirituality and Medical Ethics* 5, no. 4 (December 1, 2018): 46–52.

<sup>31</sup> Talin Babikian et al., "Music as Medicine: A Review and Historical Perspective," *Alternative and Complementary Therapies* 19, no. 5 (October 2013): 251–254.

<sup>32</sup> Michelle Wall et al., "Key Developments That Impacted the Field of Mechanobiology and Mechanotransduction," *Journal of Orthopaedic Research* (September 5, 2017).

<sup>33</sup> Claire Brun and Jean-Marie Exbrayat, "The Effects of Sounds and Music on Cells and Organisms: A Promising and Developing Area of Research," *Athens Journal of Sciences* 9, no. 3 (2022): 157–176.

<sup>34</sup> Md. Emran Khan Chowdhury, Hyoun-Sub Lim, and Hanhong Bae, "Update on the Effects of Sound Wave on Plants," *Research in Plant Disease* 20, no. 1 (2014): 1–7.

<sup>35</sup> Catia Algieri et al., "Effects of Music Playing on Biological Molecules," *MATEC Web of Conferences* 210 (2018): 1–4.

<sup>36</sup> Brun and Exbrayat, "The Effects of Sounds and Music on Cells and Organisms: A Promising and Developing Area of Research."

<sup>37</sup> Masahiro Kumeta et al., "Cell Type-Specific Suppression of Mechanosensitive Genes by Audible Sound Stimulation," *PLoS ONE* 13, no. 1 (2018): 1–14.

## 1. Mekanobiologi Sel

Sel selalu terganggu oleh berbagai jenis gaya mekanis seperti tegangan, kompresi, tegangan geser dan gangguan fisik lainnya seperti daya adhesi atau kepekatan matriks ECM (*Extra Cellular Matrix*).<sup>39</sup> Berbagai jenis gangguan mekanis memicu respons spesifik dalam sel di mana gen tertentu dapat diaktifkan melalui jalur pensinyalan spesifik.<sup>40</sup> Sel memiliki cara berbeda untuk merespon perubahan mekanis di lingkungan sekitarnya, baik melalui saluran ion *mekanosensitive*, sensor *mekano membran*, ataupun protein *mekanosensitive* di dalam sel.<sup>41</sup> Menariknya bahwa sel-sel tidak hanya dapat merasakan rangsangan mekanis tetapi juga juga menghasilkan sinyal mekanis sendiri misalnya sel bakteri dapat menghasilkan gelombang bunyi antara 8 dan 43 kHz,<sup>42</sup> sel ragi<sup>43</sup> dan *stem cell*.<sup>44</sup>

## 2. Suara Terdengar sebagai Stimulus *Mekanobiolog*

Suara pada dasarnya adalah getaran. Ketika suatu objek diganggu oleh stimulus mekanis dan mulai bergetar maka akan menghasilkan energi suara. Energi ini disebarkan dalam bentuk gelombang tekanan dari sumber suara, biasanya sebagai gelombang longitudinal yang terdiri dari *compression* dan *rarefaction*. Gelombang suara dapat merambat melalui berbagai medium baik gas, cair maupun padat, dengan kecepatan yang bergantung pada

---

<sup>38</sup> Jing kuan Wei et al., “Neurons Differentiated from Transplanted Stem Cells Respond Functionally to Acoustic Stimuli in the Awake Monkey Brain,” *Cell Reports* 16, no. 4 (2016): 1016–1025.

<sup>39</sup> Ranjan Mishra et al., “Protein Kinase C and Calcineurin Cooperatively Mediate Cell Survival under Compressive Mechanical Stress,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, no. 51 (December 19, 2017): 13471–13476.

<sup>40</sup> Gregory R. Fedorchak, Ashley Kaminski, and Jan Lammerding, “Cellular Mechanosensing: Getting to the Nucleus of It All,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 115, no. 2–3 (August 2014): 76–92.

<sup>41</sup> Chao Yang et al., “Mechanical Dynamics in Live Cells and Fluorescence-Based Force/Tension Sensors,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1853, no. 8 (August 2015): 1889–1904.

<sup>42</sup> Michio Matsuhashi et al., “Production of Sound Waves by Bacterial Cells and the Response of Bacterial Cells to Sound,” *The Journal of General and Applied Microbiology* 44, no. 1 (1998): 49–55.

<sup>43</sup> Yang et al., “Mechanical Dynamics in Live Cells and Fluorescence-Based Force/Tension Sensors.”

<sup>44</sup> C Ventura et al., “Cell Melodies: When Sound Speaks to Stem Cells,” *CellR4* 5, no. 2 (2017): 1–9.

mediumnya. Biasanya suara bergerak lebih cepat dalam media cair atau padat (misalnya, air atau batang baja) daripada media gas.<sup>45</sup>

Kepadatan medium berdampak pada transmisi energi ketika suara berpindah dari satu medium ke medium lainnya. Sifat fisik gelombang suara ini merupakan faktor yang perlu diperhatikan dalam eksperimen seluler, di mana energi bunyi dipancarkan dari udara ke dalam larutan berbasis cairan seperti media kultur sel. Ketebalan medium juga mempengaruhi energi yang ditransmisikan.<sup>46</sup>

Saat menggunakan gelombang suara untuk penelitian pada sel terdapat beberapa hal yang perlu dipertimbangkan diantaranya frekuensi, amplitudo dan waktu pemberian gelombang suara. Selain itu terdapat berbagai jenis bentuk gelombang suara, dari yang natural hingga bentuk gelombang sintetik.<sup>47</sup>

### 3. Stimulasi Gelombang Suara Terdengar Sederhana pada Kultur Sel

Terdapat beberapa penelitian tentang penggunaan gelombang suara sederhana (nada sinus) pada sel diantaranya penelitian yang dilakukan oleh Gu Shaobina dan rekan menggunakan *Escherichia Coli* yang dibiakkan dalam media agar cair dan diinkubasi pada inkubator goyang dengan putaran 200 rpm pada suhu 37°C selama 12 jam, kemudian *Escherichia Coli* disebar ke cawan agar, dibuat 3 sampel dan diletakkan ke dalam ruangan inkubator yang telah terpasang alat penghasil gelombang suara 90 dB dengan frekuensi 1, 5 dan 10 kHz secara terpisah. Durasi stimulasi dan interval waktu adalah 1 dan 3 jam, Dan totalnya waktu intervensi (termasuk stimulasi dan waktu interval) adalah 24 jam. 2 sampel diberikan tambahan pelakuan dengan meningkatkan *osmolaritasnya* dengan menggunakan larutan gula dan *Natrium Klorida*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa gelombang suara terdengar secara signifikan meningkatkan pembentukan koloni *Escherichia Coli* di bawah kondisi pertumbuhan normal. Namun di bawah tekanan *osmotik* yang diinduksi oleh gula, stimulasi gelombang

---

<sup>45</sup> Anand Nandanwar, M. C. Kiran, and K. Ch. Varadarajulu, "Influence of Density on Sound Absorption Coefficient of Fibre Board," *Open Journal of Acoustics* 07, no. 01 (2017): 1–9.

<sup>46</sup> Dongho Kwak et al., "Music for Cells? A Systematic Review of Studies Investigating the Effects of Audible Sound Played Through Speaker-Based Systems on Cell Cultures," *Music and Science* 5 (2022): 1–15.

<sup>47</sup> Raymond A.R. MacDonald, "Music, Health, and Well-Being: A Review," *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being* 8, no. 1 (2013): 1–13.

suara terdengar dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia Coli*. Lebih menarik lagi, gelombang suara terdengar juga dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia Coli* ketika konsentrasi *Natrium Klorida* meningkat menjadi 30 g/l.<sup>48</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Shaobin Gu dan rekan menggunakan bakteri *Escherichia Coli K-12* yang dibiakkan dalam agar miring LB (*Lactose Broth*) pada suhu 37° C selama 24 jam. Kemudian, sel – sel diperluas dalam labu berbentuk kerucut 250 ml yang berisi 100 ml media cair LB, kemudian diinkubasi pada inkubator goyang dengan putaran 180 rpm pada suhu 37°C selama 10 jam. *Escherichia Coli K-12* diberikan paparan gelombang suara dengan kondisi yang berbeda. Frekuensi suara bervariasi dari 250 hingga 16.000 Hz dengan tingkat kekuatan suara bervariasi dari 55 hingga 63 dB. Sampel tanpa paparan suara berfungsi sebagai kelompok kontrol. Suhu di dalam instalasi eksperimental dipertahankan pada 37°C. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa *Escherichia Coli K-12* yang terpapar gelombang suara dengan frekuensi 8 kHz dengan kekuatan bunyi dibawah 55 dB dan diatas 61 dB terjadi peningkatan jumlah *Escherichia Coli K-12* dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun dengan kekuatan suara antara 59 dB sampai 61 dB terjadi penurunan jumlah koloni *Escherichia Coli K-12* dibandingkan kelompok kontrol.<sup>49</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Souvik Banerjee dan rekan menggunakan bakteri *Escherichia Coli* yang dibiakkan dalam media tumbuh NA (*Nutrient Agar*).<sup>50</sup> Bakteri *Escherichia Coli* digoreskan pada enam cawan petri yang kemudian dibiakkan dalam inkubator selama 24 jam. Dua frekuensi suara dipilih dan disalurkan melalui ponsel yang terhubung dengan earphone. Earphone ditempelkan di atas cawan petri sedemikian rupa sehingga organisme yang inkubasi mendapat pengaruh frekuensi yang diperlukan. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa intervensi gelombang suara dengan frekuensi 432 Hz menunjukkan peningkatan jumlah koloni dari bakteri *Escherichia Coli* (17.5 – 25.67% dibandingkan kontrol), namun pada frekuensi 4 kHz terjadi penurunan jumlah koloni bakteri

---

<sup>48</sup> Gu Shaobin et al., “A Pilot Study of the Effect of Audible Sound on the Growth of *Escherichia Coli*,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 78, no. 2 (July 2010): 367–371.

<sup>49</sup> Shaobin Gu, Yongzhu Zhang, and Ying Wu, “Effects of Sound Exposure on the Growth and Intracellular Macromolecular Synthesis of *E. Coli k-12*,” *PeerJ* 4 (April 7, 2016): e1920.

<sup>50</sup> NA merupakan media pertumbuhan kuman yang berbentuk padat karena ada penambahan agar. NA biasanya ditempatkan dalam cawan petri. Komposisi NA terdiri dari ekstrak daging/ekstrak jamur, *peptone*, dan agar.

*Escherichia Coli* yang signifikan (83.45 – 86.72% dibandingkan kontrol).<sup>51</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Joanna Cho Lee Ying menggunakan bakteri *Escherichia Coli* yang dibiakkan dengan NA dan NB. Sampel diinkubasi pada inkubator goyang pada suhu 37°C selama tiga jam untuk NB dan dalam inkubator untuk NA. Sampel kemudian dipindahkan ke ruang akustik JedMark LV-1 dengan perlakuan suara yang diberikan pada suhu terkontrol 24±2°C selama 5 jam untuk NB dan 16 jam untuk NA. Keduanya diberikan perlakuan gelombang suara dengan 3 frekuensi yaitu 1 kHz, 5 kHz dan 15kHz. Pertumbuhan *Escherichia Coli* dinilai berdasarkan jumlah selnya melalui penghitungan sel hidup tidak langsung pada NA dan jumlah sel hidup langsung pada NB, setelah inkubasi dengan suara di ruang akustik. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa semua frekuensi dapat merangsang pertumbuhan *Escherichia Coli*. Namun secara khusus, frekuensi yang 5 kHz memberikan peningkatan jumlah sel *Escherichia Coli* yang lebih banyak pada kedua media pertumbuhan.<sup>52</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Xinyu Liao dan rekan menggunakan *Gram negatif Escherichia Coli* dan *Gram positif Staphylococcus Aureus* yang disimpan dalam *gliserol* 50% pada suhu – 80°C. Setiap strain dipindahkan ke dalam 100 mL NB (*Nutrient Broth*),<sup>53</sup> dan diinkubasi pada inkubator goyang dengan putaran 150 rpm pada suhu 37°C selama 18 jam untuk *Escherichia Coli* dan 24 jam untuk *Staphylococcus Aureus*. Kemudian kultur disentrifugasi pada 5000 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C untuk memanen sel bakteri. Sel – sel yang mengendap kemudian dicuci tiga kali dengan larutan garam steril 0,85%. Konsentrasi Bakteri masing – masing strain ditentukan dengan metode *plating count* kira-kira 9 log CFU/mL. Kemudian suspensi sel dimasukkan ke dalam tabung silinder dengan volume 85 mL. *Probe ultra sound* (diameter = 10 mm) dibenamkan 2 cm ke dalam larutan bakteri dengan daya 198 W, intensitas 252 W/cm<sup>2</sup>, frekuensi 20 kHz

---

<sup>51</sup> Souvik Banerjee et al., “Effect of Different Sound Frequencies on the Growth and Antibiotic Susceptibility of *Escherichia Coli*,” *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 7, no. 03 (2018): 1931–1939.

<sup>52</sup> Joanna Cho Lee Ying, Jedol Dayou, and Chong Khim Phin, “Experimental Investigation on the Effects of Audible Sound to the Growth of *Escherichia Coli*,” *Modern Applied Science* 3, no. 3 (February 18, 2009).

<sup>53</sup> NB merupakan media pertumbuhan kuman yang berbentuk cair karena tidak ada penambahan agar. NB biasanya ditempatkan dalam tabung. Komposisi NB terdiri dari ekstrak daging/ekstrak jamur dan *peptone*.

dengan waktu perlakuan 0, 3, 5 dan 12 menit. Suhu dipertahankan pada  $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$  dengan menggunakan penangas air *termostatik*. Kemudian satu mililiter dari setiap sampel diencerkan dengan 0,85% larutan garam steril. Pada pengenceran seratus mikroliter, sampel kemudian di tanam pada media non selektif yaitu TSA (*Tryptone Soya Agar*)<sup>54</sup> dan media selektif yaitu TSA ditambah dengan 2% *Natrium Klorida* untuk *Escherichia Coli* dan 7% *Natrium Klorida* untuk *Staphylococcus Aureus*. Kemudian masing masing strain diinkubasi pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 48 jam. Sel – sel yang hidup dan yang rusak secara *subletal* muncul pada media non selektif, sementara sel dengan membran yang terganggu dan gagal tumbuh pada media selektif. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian populasi bakteri mengalami kerusakan komponen *intraseluler* yang serius tetapi dengan sel utuh. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *probe ultra sound* dapat menghambat pertumbuhan bakteri.<sup>55</sup> Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jiao Li dan rekan dengan menggunakan *flow cytometry*<sup>56</sup> dan mikroskop elektron untuk menyelidiki kerusakan yang diinduksi *ultra sound* pada *Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Aureus*. Hasil penelitian *flow cytometry* dengan pewarnaan PI (*Propidium Iodide*) atau cFDA (*carboxy Fluorescein Di Acetate*) menunjukkan bahwa *ultra sound* dapat menyebabkan kematian sel dengan merusak integritas membran, menonaktifkan *esterase intraseluler*, dan menghambat kinerja metabolisme. Sedangkan hasil dari mikroskop elektron menunjukkan bahwa mekanisme kerusakan yang diinduksi *ultra sound* bersifat multitarget dengan melibatkan dinding sel dan struktur bagian dalam dari sel.<sup>57</sup>

Penelitian yang dilakukan De Silva dan rekan menggunakan sampel murni *Salmonella Typhimurium* dan *Escherichia Coli*

---

<sup>54</sup> TSA merupakan media pertumbuhan kuman yang non selektif berbentuk padat yang biasa digunakan untuk *kulvitasi* dan *isolasi* bakteri baik Gram positif maupun Gram negatif, bakteri *aerob* maupun *anaerob* yang memiliki sifat pertumbuhan baik *fastidius*/pertumbuhan lambat dan *non fastidius*/pertumbuhan cepat. Komposisi TSA terdiri dari *Casein Peptone*, *Soya Peptone*, *Natrium Klorida* dan agar.

<sup>55</sup> Xinyu Liao et al., “Multiple Action Sites of Ultrasound on Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus,” *Food Science and Human Wellness* 7, no. 1 (2018): 102–109.

<sup>56</sup> *Flow cytometry* adalah teknik berbasis laser yang digunakan untuk mendeteksi dan menganalisis karakteristik kimia dan fisik dari sel.

<sup>57</sup> Jiao Li et al., “Evaluation of Ultrasoundinduced Damage to Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus by Flow Cytometry and Transmission Electron Microscopy,” *Applied and Environmental Microbiology* 82, no. 6 (2016): 1828–1837.



O157:H7 dengan menggunakan media agar dengan tingkat pengenceran  $10^{-8}$  sampai  $10^{-12}$  yang diinkubasi selama 48 jam dengan intervensi gelombang suara *infra sound* (5 Hz, 10 Hz, 15 Hz dan 20 Hz), suara terdengar (100 Hz, 1000 Hz, 10.000 Hz dan 15.000 Hz) dan *ultra sound* (20.000 Hz, 40.000 Hz, 60.000 Hz dan 80.000 Hz). Kemudian hasil inkubasi bakteri dihitung jumlah koloninya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteri *Salmonella Typhimurium* dalam rentang *infra sound* dapat meningkatkan pertumbuhan pada frekuensi 10 Hz dan 15 Hz dan terjadi penurunan jumlah koloni pada frekuensi 5 Hz dan 20 Hz sedangkan semua rentang suara yang dapat didengar dan rentang suara *ultra sound* dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella Typhimurium* ini, namun rentang suara *ultra sound* dapat lebih menurunkan bakteri *Salmonella Typhimurium* daripada rentang suara terdengar. Sedangkan bakteri *Escherichia Coli* O157:H7, dalam rentang *infra sound* pada frekuensi 10 Hz terjadi peningkatan jumlah koloni sedangkan pada 5 Hz, 15 Hz dan 20 Hz terjadi penurunan jumlah koloni. Pada rentang suara terdengar terjadi peningkatan jumlah koloni pada frekuensi 1000 Hz dan 5000 Hz dan penurunan jumlah koloni pada 100 Hz dan 15.000 Hz. Pada semua rentang suara *ultra sound* terjadi penurunan jumlah koloni.<sup>58</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Irfan Ayan dan rekan menggunakan tiga puluh tabung berisi *Staphylococcus Aureus* ATCC (*American Type Culture Collection*) 25923 yang dibagi menjadi dua kelompok yang sama, kelompok uji (n=15) dan kelompok kontrol (n=15). Kuman dibiakkan dalam agar darah dan di inkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Pada kelompok uji diberikan paparan *ultra sound* dengan intensitas rendah (30 – 161 mW/cm<sup>2</sup>) dan frekuensi tinggi (1,5 mHz) selama 20 menit. Pembentukan koloni dihitung berdasarkan CFU (*Colony Forming Unit*),<sup>59</sup> untuk uji kerentanan antibiotik digunakan beberapa antibiotik diantaranya *Penisilin*, *Oxacillin*, *Teicoplanin*,

---

<sup>58</sup> De Silva L M M et al., “Effect of Sound on ‘ Salmonella Typhimurium ’ and ‘ Escherichia Coil O157 : H7 ’ ” 6, no. 8 (2019): 10452–10466.

<sup>59</sup> CFU disebut juga satuan pembentuk koloni yang merupakan sel tunggal atau sekumpulan sel yang jika ditumbuhkan dalam cawan petri dapat membentuk satu koloni tunggal. Perhitungan jumlah koloni didasarkan pada satu koloni yang menggambarkan satu sel (unit tumbuh) dengan kisaran koloni yang memenuhi syarat untuk dapat dihitung. Berdasarkan BAM (*Bacterial Analytical Manual*) dari FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika Serikat merekomendasikan kisaran bakteri yang dapat dihitung berkisar 25 – 250 koloni per cawan petri.

*Erythromycin*, *Klindamisin*, *Levofloxacin*, *Vankomisin*, dan *Ciprofloxacin*. Uji kerentanan antibiotik dengan menggunakan disk cakram dan diukur diameter zona hambatnya. Selain itu juga diamati secara morfologi bakteri dengan menggunakan mikroskop elektron dan secara genotip dengan menggunakan APPCR (*Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tabung yang diberi perlakuan gelombang suara menunjukkan jumlah koloni bakteri secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan tabung kontrol ( $p < 0,001$ ). Struktur dinding sel bakteri pada kelompok kontrol berpenampilan normal, sedangkan pada kelompok uji terdapat kerusakan. Sedangkan pada uji kerentanan antibiotik, tidak ditemukan adanya *resistensi* terhadap *Penisilin*, *Oxacillin*, *Teicoplanin*, *Erythromycin*, *Klindamisin*, *Levofloxacin*, *Vankomisin*, dan *Ciprofloxacin* pada uji kepekaan antimikroba. Pada penelitian ini juga tidak menyebabkan perbedaan genetik secara bermakna.<sup>60</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh E. Joyce dan rekan menggunakan bakteri *Bacillus Subtilis* yang dibiakkan dalam NB dan diinkubasi pada inkubator goyang pada suhu 37°C selama 12 jam. Setelah 12 jam, larutan inokulum yang dihasilkan ditambahkan ke NB (Difco 8 g/l) dan ditempatkan dalam labu kerucut, kemudian diinkubasi kembali pada inkubator goyang pada suhu 37°C selama 12 jam. Suspensi bakteri disonikasi dengan menggunakan intensitas dan frekuensi yang berbeda. Sampel diambil setelah 1, 2, 5, 10, dan 15 menit dan dianalisis dengan dua metode yaitu CFU dan *fluoresensi* sel bakteri. Hasil penelitian menunjukkan penurunan jumlah *Bacillus Subtilis* pada durasi yang sering dengan frekuensi yang rendah (20 dan 38 kHz). Sedangkan pada frekuensi yang lebih tinggi (512 dan 850 kHz) menunjukkan hasil yang signifikan dalam penurunan jumlah *Bacillus Subtilis*, namun terjadi sebuah kondisi yang unik ketika gelombang suara berkekuatan tinggi dengan frekuensi rendah dalam suspensi bakteri bervolume rendah menghasilkan pengurangan bakteri secara bermakna sedangkan gelombang suara berkekuatan tinggi dengan frekuensi rendah dalam suspensi bakteri bervolume yang lebih besar menghasilkan peningkatan awal jumlah sel yang kemudian turun saat penguraian selesai. Bila gelombang suara berkekuatan rendah dengan frekuensi tinggi memberikan peningkatan awal

---

<sup>60</sup> Irfan Ayan et al., "The Effect of Low-Intensity Pulsed Sound Waves Delivered by the Exogen Device on Staphylococcus Aureus Morphology and Genetics," *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 42, no. 4 (2008): 272–277.

jumlah sel dan kemudian terjadi penurunan jumlah sel yang rendah tapi tidak signifikan.<sup>61</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Jiaowen Tang dan rekan menggunakan *Spirulina/Arthrospira Platensis* (*Cyanobacterium*) yang dikultur pada medium Zarrouk<sup>62</sup> dan diinkubasi pada inkubator goyang dengan putaran 150 rpm pada suhu 28°C. Pada ruang inkubator diberikan lampu pijar dengan tingkat radiasi 32  $\mu\text{mol foton m}^{-2} \text{s}^{-1}$ . Pertumbuhan dimonitoring setiap 24 jam dengan menggunakan alat *spektrofotometer* Pharmacia Ultra-Spec 2000UV/Visible dengan suspensi sel pada 560 nm. Sampel diberikan intervensi gelombang *ultra sound* 1,7 MHz selama 1, 3, 5, 7 dan 9 menit, sedangkan sampel kontrol tanpa paparan *ultra sound*. Setelah paparan *ultra sound*, sel – sel dikultur selama enam hari berikutnya. Selama masa kultur sampel diberikan paparan *ultra sound* dengan durasi dan interval yang berbeda. Paparan *ultra sound* untuk 1 menit setiap hari, paparan *ultra sound* selama 2 menit setiap hari, paparan *ultra sound* selama 4 menit setiap 3 hari, paparan *ultra sound* selama 6 menit setiap 5 hari, paparan *ultra sound* selama 12 menit setiap 11 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gelombang *ultra sound* frekuensi tinggi (1,7 MHz) dan intensitas rendah (0,6 W  $\text{cm}^{-2}$ ) dapat menghambat pertumbuhan *Cyanobacterium* pada lima menit pertama, dengan pengurangan sekitar 38,9% dari kontrol. Paparan yang lebih lama tidak menghambat secara signifikan. Paparan *ultra sound* dengan paparan *intermiten* yang lebih singkat, lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan daripada paparan yang lebih lama. Misalnya, paparan *ultra sound* selama 4 menit setiap 3 hari, lebih efektif dibandingkan dengan paparan selama 12 menit setiap 11 hari.<sup>63</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Niral Sarvaiya dan rekan dengan mengkultur beberapa mikroorganisme *prokariotik* dan

---

<sup>61</sup> E. Joyce et al., "The Development and Evaluation of Ultrasound for the Treatment of Bacterial Suspensions. A Study of Frequency, Power and Sonication Time on Cultured Bacillus Species," *Ultrasonics Sonochemistry* 10, no. 6 (2003): 315–318.

<sup>62</sup> Media tumbuh *Spirulina/Arthrospira Platensis* dengan kandungan NaCl, CaCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, KNO<sub>3</sub>, NaNO<sub>3</sub>, FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, EDTA (Na), K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dan micronutrient A5 (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, ZnSO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O).

<sup>63</sup> Jiaowen Tang et al., "Growth Inhibition of the Cyanobacterium *Spirulina* (*Arthrospira*) *Platensis* by 1.7 MHz Ultrasonic Irradiation," *Journal of Applied Phycology* 15, no. 1 (2003): 37–43.

*eukariotik*,<sup>64</sup> diantaranya *Chromobacterium Violaceum*, *Serratia Marcescens*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Pyogenes* dengan menggunakan media pertumbuhan NB dan *Saccharomyces Cerevisiae*, *Candida Albicans* dengan menggunakan media pertumbuhan *Glucose yeast extract broth* (media yang terdiri dari NB, yeast ekstrak dan glukosa). Semua strain uji diperoleh dari MTCC (*Microbial Type Culture Collection*), Chandigarh, HiMedia, Mumbai. Semua mikroorganisme distandarisasi dengan *McFarland*.<sup>65</sup> Tabung dengan media pertumbuhan diinkubasi ke dalam ruang kaca. Sebuah speaker ditempatkan di ruang tersebut pada jarak 15 cm dari tabung. Jenis musik yang digunakan adalah musik klasik india yaitu *Raag Kirwani*. Frekuensi musik dihasilkan oleh *WavePad Sound Editor Masters Edition v.5.5*, dengan frekuensi 38 – 689 Hz dengan intensitas suara 95 – 110 dB. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Semua bakteri dan ragi yang digunakan sebagai organisme uji ditemukan pertumbuhan mikroba yang lebih baik (3,15–40,37% lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol) termasuk dilihat juga produksi metabolit, dan kerentanan antibiotik di bawah pengaruh musik, kecuali *Serratia Marcescens* yang menunjukkan penurunan jumlah koloni.<sup>66</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Zhao dan rekan pada sel tembakau diberikan perlakuan gelombang suara selama 1 jam dengan intensitas gelombang 100 dB pada frekuensi 400 Hz, 800 Hz dan 1200 Hz. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada frekuensi 400 Hz dan 800 Hz dibandingkan kontrol terjadi peningkatan  $\alpha$  heliks dan penurunan  $\beta$  turn namun pada frekuensi 1200 Hz terjadi sebaliknya. Hal ini menunjukkan bahwa gelombang suara dapat mempengaruhi perubahan struktur protein membran

---

<sup>64</sup> Sel berdasarkan jenisnya dibagi menjadi 2 yaitu *prokariotik* dan *eukariotik*. Perbedaannya adalah pada sel *prokariotik* tidak mempunyai membran inti, tidak memiliki organel sel seperti *mitokondria*, *aparatus golgi*, *lisosom* dan *retikulum endoplasma* sedangkan pada *eukariotik* mempunyai membran inti dan semua komponen tersebut. Contoh sel *prokariotik* diantaranya sel bakteri, plankton, ganggang biru dll sedangkan *eukariotik* diantaranya sel jamur, tumbuhan, hewan dll.

<sup>65</sup> Standar *McFarland* digunakan sebagai acuan untuk mengatur kekeruhan cairan/suspensi bakteri dalam vial atau tabung. Standar *McFarland* membantu untuk memastikan bahwa jumlah bakteri akan berada dalam kisaran tertentu untuk membakukan pengujian mikroba.

<sup>66</sup> Niral Sarvaiya and Vijay Kothari, "Effect of Audible Sound in Form of Music on Microbial Growth and Production of Certain Important Metabolites," *Microbiology (Russian Federation)* 84, no. 2 (2015): 227–235.

plasma pada sel tembakau.<sup>67</sup> Penelitian lain dari Zhao dan rekan juga dilakukan pada pertumbuhan *Callus* sel *Dendranthema Morifolium* dengan intensitas gelombang 100 dB dengan frekuensi 500 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz dan 2000 Hz dengan pemberian paparan selama 30 menit dengan 2x pemberian dalam sehari selama 2 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada frekuensi 1000 Hz dengan intensitas gelombang suara 100 dB dapat meningkatkan protein terlarut dan gula dalam sitoplasma, kedua komponen ini merupakan indikator peningkatan metabolisme dan pembelahan sel.<sup>68</sup>

Penelitian Aggio dan rekan pada jamur *Saccharomyces Cerevisiae* dengan menggunakan frekuensi gelombang suara sebesar 100 dan 10.000 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 92 dan 89 dB pada masing – masing frekuensi selama 14 jam. Hasilnya menunjukkan terjadi peningkatan pertumbuhan secara eksponensial sebesar 8,7% (p.005) pada frekuensi 100 Hz dan sebesar 11,5% (p0,05) pada frekuensi 10.000 Hz serta terjadi pengurangan produksi biomassa sebesar 14% (p0,05).<sup>69</sup>

Penelitian Kothari dan rekan pada bakteri *Chromobacterium Violaceum* dengan menggunakan frekuensi gelombang suara sebesar 300 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 70, 76,5, 83, 87,5, 89,5 dB selama 48 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa intensitas gelombang suara kurang dari 13 dB tidak menunjukkan perubahan signifikan dalam pertumbuhan sel. Pada intensitas gelombang suara 70 dB terjadi pertumbuhan sel paling banyak sebesar 15,02% (p0,01) dan produksi pigmen Quorum Sensing terjadi peningkatan sebesar 59,63% pada 89,5 dB (p0,01).<sup>70</sup>

Penelitian Kumeta dan rekan pada sel tikus (ST2) dengan menggunakan frekuensi gelombang suara sebesar 440 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 76, 82, 88, 94 dB selama 2 jam.

<sup>67</sup> Hu Cheng Zhao et al., “Effects of Sound-Wave Stimulation on the Secondary Structure of Plasma Membrane Protein of Tobacco Cells,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 25, no. 1 (2002): 29–32.

<sup>68</sup> Hu Cheng Zhao et al., “Effect of Sound Stimulation on *Dendranthema Morifolium* Callus Growth,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 29, no. 2–3 (2003): 143–147.

<sup>69</sup> Raphael Bastos Mereschi Aggio, Victor Obolonkin, and Silas Granato Villas-Bôas, “Sonic Vibration Affects the Metabolism of Yeast Cells Growing in Liquid Culture: A Metabolomic Study,” *Metabolomics* 8, no. 4 (August 4, 2012): 670–678.

<sup>70</sup> Vijay Kothari et al., “Influence of a Mono-Frequency Sound on Bacteria Can Be a Function of the Sound-Level,” *Indian Journal of Science and Technology* 11, no. 4 (2018): 1–9.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan ekspresi gen (*Ptgs2*, *CTGF*, *TNC*) pada nada sinus antara 60% dan 80% ( $p < 0,01$ ). Sedangkan pada nada segitiga terjadi penurunan ekspresi gen hanya pada gen *TNC* dan pada nada persegi dan *white noise* tidak menunjukkan efek yang signifikan dibandingkan dengan nada sinus. Pada frekuensi yang berbeda (55, 110, 4000 Hz) juga diuji untuk kondisi nada sinus tetapi efeknya mirip dengan frekuensi 440 Hz. Intensitas gelombang suara pada 94 dB menunjukkan dampak yang signifikan, sedangkan nada dengan intensitas gelombang suara lainnya menunjukkan pengaruh yang kecil. Temuan penting lainnya dalam penelitian ini adalah perubahan suhu pada cairan media kultur sel. Ketika suara diperdengarkan pada intensitas gelombang suara 94 dB menyebabkan temperatur dalam media meningkat sebesar 0,4 °C.<sup>71</sup>

Penelitian Choi dan rekan pada hBM-MSCs (*Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*) dengan menggunakan frekuensi gelombang suara sebesar 1000 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 81 dB selama 7 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan gelombang suara menginduksi *diferensiasi* saraf dan kadar protein *MAP2 (Mitogen-Activated Protein 2)* dan *NF-L (Neuro Filament-Low molecular weight)* meningkat secara signifikan lebih dari 150% tanpa mengubah viabilitas sel dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tingkat fosforilasi *Pyk2 (Proline-rich tyrosine kinase 2)*, *ERK (Extracellular signal Regulated protein Kinase)*, *AKT (Alpha Kinase Threonin)*, dan *CREB (cAMP Response Element Binding protein)* juga diuji pada 10, 45, 90, dan 180 menit pasca stimulasi. Level *Pyk2* melonjak (200%) pada 45 menit dan menurun setelah 90 menit. Level *ERK* meningkat (150%) dari 45 menit dan bertahan hingga 180 menit ( $p < 0,05$ ). Level *CREB* meningkat (200%) dari 90 menit tetapi sedikit menurun (~150%) pada 180 mnt ( $p < 0,05$ ) sedangkan level *Akt* tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Level *Pyk2* diperiksa ulang dengan 100 dB tetapi tidak menunjukkan efek apa pun.<sup>72</sup>

---

<sup>71</sup> Masahiro Kumeta et al., "Cell Type-Specific Suppression of Mechanosensitive Genes by Audible Sound Stimulation," ed. Yingxiao Wang, *PLOS ONE* 13, no. 1 (January 31, 2018): e0188764, <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0188764>.

<sup>72</sup> Yura Choi et al., "Sound Waves Induce Neural Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells via Ryanodine Receptor-Induced Calcium Release and *Pyk2* Activation," *Applied Biochemistry and Biotechnology* 180, no. 4 (October 12, 2016): 682–694.

Penelitian Mohammed dan rekan pada sel fibroblast paru – paru manusia (LL24) dan sel fibroblast tikus (L929) dengan menggunakan frekuensi gelombang suara sebesar 100, 200, 400, 800, 1600 Hz dan amplitudo gelombang suara sebesar 9, 5, 2, 1, 1  $\mu\text{m}$  pada masing – masing frekuensi selama 5 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada frekuensi 100 Hz dengan amplitudo 9  $\mu\text{m}$  terjadi peningkatan *migrasi* sel sebesar 6% (p0,05) setelah 2 – 3 jam. Pada frekuensi 200 Hz dengan amplitudo 5  $\mu\text{m}$  terjadi penurunan *migrasi* sel jika dibandingkan dengan frekuensi 100 Hz namun tidak bermakna. Pada frekuensi 400 Hz dengan amplitudo 2  $\mu\text{m}$  terjadi penurunan *migrasi* sel jika dibandingkan dengan 200 Hz namun tidak bermakna. Pada frekuensi 800 Hz dengan amplitudo 1  $\mu\text{m}$  tidak terjadi *migrasi* sel. Pada frekuensi 1,600 Hz dengan amplitudo 1  $\mu\text{m}$  terjadi penurunan *migrasi* sel secara bermakna sebesar 50% (p0,05).<sup>73</sup>

#### 4. Stimulasi Gelombang Suara Terdengar Kompleks pada Kultur Sel

Banyak penelitian yang menggunakan berbagai jenis suara kompleks untuk merangsang kultur sel dalam berbagai percobaan baik dengan musik (gaya dan genre yang berbeda) ataupun dengan ucapan (suara manusia) diantaranya penelitian Lestard dan Capella pada sel kanker payudara manusia (MCF-7 & MDA-MD-231) dengan menggunakan musik dari Mozart's Sonata dengan Two Pianos pada D Major, KV. 488 dan musik simfoni ke-5 Beethoven serta Ligeti Atmosfer dengan intensitas gelombang suara sebesar 70–100 dB selama 30 menit ke sel kanker. Hasil penelitian menunjukkan bahwa musik Mozart tidak mengubah kelangsungan hidup MCF-7 tetapi menyebabkan kematian sel (*apoptosis*) pada MDA-MD-231 (p0,05). Musik Beethoven menurunkan jumlah sel hidup 48 jam pasca stimulasi dan menghambat *migrasi* MDA-MD-231 (p0,05). Musik Ligeti menyebabkan *apoptosis* sel yang signifikan pada MCF-7 dan MDA-MD-231 (p0,05).<sup>74</sup>

Penelitian Shah dan rekan pada mikroorganisme *prokaryotik* dan *eukaryotik* dengan menggunakan musik klasik *Hindustani* yaitu musik *Ahīr Bhairav* dengan frekuensi gelombang suara sebesar 172–581 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 70–90 dB. dan musik *Pīloo* dengan frekuensi gelombang suara sebesar 86–839 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 85–110 dB. Hasil penelitian

---

<sup>73</sup> Taybia Mohammed et al., “The Effects of Acoustic Vibration on Fibroblast Cell Migration,” *Materials Science and Engineering: C* 69 (December 2016): 1256–1262.

<sup>74</sup> Nathalia R. Lestard and Marcia A. M. Capella, “Exposure to Music Alters Cell Viability and Cell Motility of Human Nonauditory Cells in Culture,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016 (2016): 1–7.

menunjukkan bahwa intervensi dengan musik *Ahira Bhairav* didapatkan angka pertumbuhan dari *Serratia Marcescens* (-4.32%, p0,01), *Chromobacterium Violaceum* (4%, p0,05), *Xanthomonas Campestris* (6.66%, p0,05), *Saccharomyces Cerevisiae* (8.94%, p0,01), *Lactobacillus Plantarum* (6.14%, p0,01) dan *Bacillus Parabrevis* (18.75%, p0,01) dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan intervensi dengan musik *Piloo* didapatkan angka pertumbuhan dari *Serratia Marcescens* (-7.46%, p0,01), *Chromobacterium Violaceum* (-24.19%, p0,01), *Xanthomonas Campestris* (9.32%, p0,05), *Saccharomyces Cerevisiae* (4.68%, p0,01), *Lactobacillus Plantarum* (3.41%, p0,01) dan *Bacillus Parabrevis* (18%, p.05) dibandingkan dengan kontrol.<sup>75</sup>

Penelitian Sarvaiya dan Kothari pada *prokariotik & eukariotik* dengan menggunakan musik klasik Indian yaitu Raag Malhar dengan frekuensi gelombang suara sebesar 38 – 689 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 95 – 110 dB. Penelitian ini sama dengan penelitian Shah dan rekan namun beda jenis musik, frekuensi dan intensitas gelombang suaranya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan laju pertumbuhan dan kerentanan antibiotik kecuali pada *Serratia Marcescens* (p 0,05). Temuan kunci lainnya adalah peningkatan toleransi alkohol secara signifikan sebesar 33,69% (p0.001) pada *Saccharomyces Cerevisiae* setelah inkubasi 24 jam dengan konsentrasi etanol 5%v/v, 132,94% (p0,001) setelah inkubasi 24 jam dengan konsentrasi etanol adalah 10%v/v, 27,92% (p0,01) setelah inkubasi 48 jam dengan konsentrasi etanol adalah 12,5% v/v, dan 1200% (p0,001) setelah inkubasi 120 jam dengan konsentrasi etanol adalah 15%v/v.<sup>76</sup>

Penelitian Ventura dan rekan pada hASCs (*Human Adipose Stem Cells*) dengan menggunakan musik perkusi berdasarkan ritme dan suara tradisional dari Afrika dan Amerika Latin dengan frekuensi gelombang suara sebesar 70 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 50 dB selama 45 menit dan suara aktor dengan frekuensi gelombang suara sebesar 100 Hz dengan intensitas gelombang suara sebesar 30 dB (soft voice) dan frekuensi gelombang suara sebesar 200 Hz dengan intensitas gelombang suara sebesar 30 dB (loud voice) selama 30 menit. Kultur sel diamati

---

<sup>75</sup> Abheelasha Shah, Akansha Raval, and Vijay Kothari, "Sound Stimulation Can Influence Microbial Growth and Production of Certain Key Metabolites," *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences* 5, no. 4 (2016): 330–334.

<sup>76</sup> Vijay Kothari, "Audible Sound in Form of Music Can Influence Microbial Growth, Metabolism and Antibiotic Susceptibility," *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering* 2, no. 6 (2017): 212–219.



secara real time di bawah sistem MSI (*Multi Spectral Imaging*) Nikon Eclipse TS 100. Hasil penelitian dengan menggunakan analisis MSI menunjukkan perubahan spektral pencitraan sel dengan tanda vibrasi spesifik sehubungan dengan kinerjanya.<sup>77</sup>

Penelitian Algieri dan rekan pada molekul biologis (*tirosinase*) dengan menggunakan musik *Reminiscenza* (ritme dan melodi yang konstan) dengan frekuensi gelombang suara C5 (523,25 Hz), D5 (587,33 Hz), dan E5 (659,26 Hz) dengan intensitas gelombang suara 75 dB dan *Pioggia* (ritme dan melodi yang tidak teratur dengan perangkat yang lebih bervariasi seperti perubahan tempo yang tidak teratur) dengan frekuensi gelombang suara C4 (261,63 Hz), D4 (293,66 Hz), C5 (523,25 Hz), D#5/Eb5 (622,25 Hz), F5 (698,46 Hz), dan G#5/Ab5 (830,61 Hz) dengan intensitas gelombang suara 60,5, 75,5, dan 81 dB pada suhu konstan 30 °C. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam produksi 1-DOPA, sebesar 30% ( $p < 0,05$ ) lebih banyak jika dibandingkan dengan kelompok kontrol pada intervensi musik *Reminiscenza*. Sedangkan pada musik *Pioggia* mengakibatkan penurunan produksi 1-DOPA sebesar 50% pada 60,5 dBA, 60% pada 75,5 dBA, dan 80% pada 81 dBA ( $p < 0,05$ ).<sup>78</sup>

## 5. Fitur Gelombang Suara dan Respon Sel

Berbagai jenis suara (sederhana dan kompleks), dengan rentang frekuensi audio yang ekstensif telah banyak dilakukan penelitian dan memberikan hasil yang menjanjikan. Perbedaan fitur gelombang suara yang meliputi frekuensi gelombang suara (Hz), intensitas gelombang suara (dB), bentuk gelombang (sederhana & kompleks), dan ritme. Memberikan hasil yang berbeda pula. Lihat Gambar 2.5.<sup>79</sup>

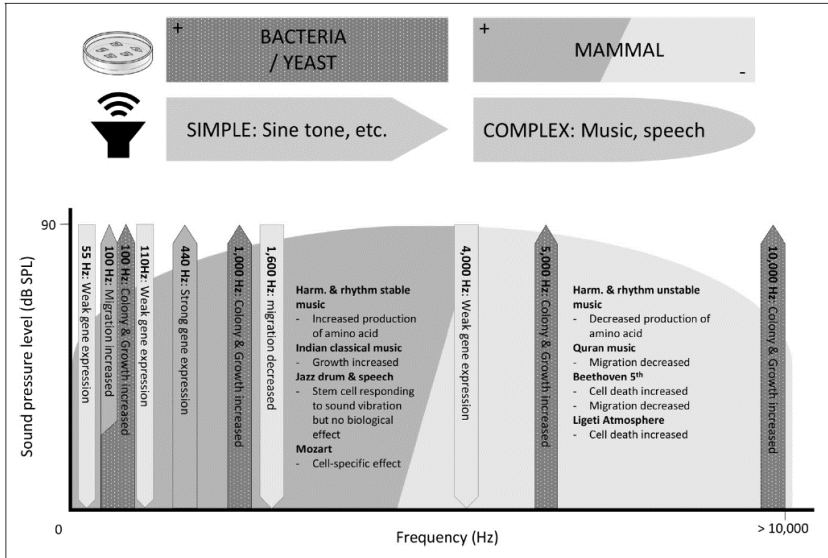
---

<sup>77</sup> Ventura et al., "Cell Melodies: When Sound Speaks to Stem Cells."

<sup>78</sup> Algieri et al., "Effects of Music Playing on Biological Molecules."

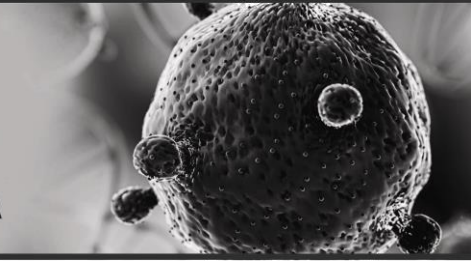
<sup>79</sup> Kwak et al., "Music for Cells? A Systematic Review of Studies Investigating the Effects of Audible Sound Played Through Speaker-Based Systems on Cell Cultures."

GELOMBANG SUARA DAN KULTUR SEL



Gambar 2.5 Fitur gelombang suara dan respon sel





## AL-QUR'AN DAN KESEHATAN

### A. Al-Qur'an sebagai Petunjuk

Al-Qur'an merupakan wahyu Ilahi yang penuh dengan petunjuk bagi umat manusia untuk memecahkan berbagai permasalahan manusia,<sup>1</sup> sesuai dengan firman Allah dalam surah al-A'raf (7) ayat 52

وَلَقَدْ جِئْتَنَّهُمْ بِكِتَابٍ فَصَّلْنَاهُ عَلَىٰ عِلْمٍ هُدًى وَرَحْمَةً لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

*“Dan sesungguhnya Kami telah mendatangkan sebuah Kitab (Al Quran) kepada mereka yang Kami telah menjelaskannya atas dasar pengetahuan Kami; menjadi petunjuk dan rahmat bagi orang-orang yang beriman.”*

dan surah az-Zumar (39) ayat 23.

اللَّهُ نَزَّلَ أَحْسَنَ الْحَدِيثِ كِتَابًا مُّتَشَابِهًا مَّثَانِيَ تَقْشَعِرُّ مِنْهُ جُلُودُ الَّذِينَ يَخْشَوْنَ رَبَّهُمْ ثُمَّ تَلِينُ جُلُودُهُمْ وَقُلُوبُهُمْ إِلَىٰ ذِكْرِ اللَّهِ ذَلِكَ هُدًى اللَّهِ يَهْدِي بِهِ ۗ مَنْ يَشَاءُ ۗ وَمَنْ يُضْلِلِ اللَّهُ فَمَا لَهُ مِنْ هَادٍ

*“Allah telah menurunkan perkataan yang paling baik (yaitu) Al Quran yang serupa (mutu ayat-ayatnya) lagi berulang-ulang, gemetar karenanya kulit orang-orang yang takut kepada Tuhannya, kemudian menjadi tenang kulit dan hati mereka di waktu mengingat Allah. Itulah petunjuk Allah, dengan kitab itu Dia menunjuki siapa yang dikehendaki-Nya. Dan*

---

<sup>1</sup> Shahin Salarvand and Yadollah Pournia, “Perception of Medical University Members From Nutritional Health in the Quran,” *Iranian Red Crescent Medical Journal* 16, no. 4 (April 5, 2013).

*barangsiapa yang disesatkan Allah, niscaya tak ada baginya seorang pemimpinpun.”*

Tafsir surah al-A'raf (7) ayat 52 menerangkan bahwa al-Qur'an, mengandung petunjuk dan penjelasan bagi manusia sudah diterangkan secara jelas oleh Allah melalui Rosulnya yaitu Muhammad SAW. Al-Qur'an dapat menjadi petunjuk dan rahmat bagi orang yang meyakini bahwa al-Qur'an adalah wahyu dari Allah. Bila seseorang mau mempelajari, memahami dan mengamalkan semua perintah dari Allah dan meninggalkan semua laranganNya, maka Allah akan memberikan rahmat dan kebahagiaan di dunia dan akhirat. Al-Qur'an mengandung pokok dasar agama secara umum baik yang berhubungan dengan ibadah, akhlak maupun yang berhubungan dengan muamalah.<sup>2</sup> Sedangkan tafsir surah az-Zumar (39) ayat 23 menerangkan bahwa Allah menurunkan perkataan yang paling baik, yaitu al-Qur'an yang mulia, sebagian ayatnya memiliki kemiripan, baik dalam menerangkan hukum, mengemukakan hujah, hikmah, perintah, larangan dan sebagainya. Orang yang beriman, bila mendengar bacaan al-Qur'an bergetar hatinya karena takut kepada Allah. Hal itu menjadikan mereka mengikuti perintah Allah dan menjauhi laranganNya. Dengan al-Qur'an, Allah memberikan petunjuk kepada hambaNya, membimbing orang yang dikehendakiNya ke jalan yang lurus. Tetapi orang yang disesatkan hatinya, mereka tidak akan memperoleh manfaat sedikit pun dari al-Qur'an itu.

Dengan menjadikan al-Qur'an petunjuk, maka ajaran yang tidak sesuai harus ditinggalkan seperti perilaku syirik.<sup>3</sup> Dengan dijadikannya al-Qur'an petunjuk, maka al-Qur'an sangat relevan untuk berbagai zaman dan fleksibel untuk segala situasi. Sehingga eksplorasi al-Qur'an perlu dilakukan untuk mendalami petunjuk yang ada didalamnya dan menjadikan al-Qur'an acuan utama dalam membangun peradaban Islam.<sup>4</sup> Semangat eksplorasi al-Qur'an ini sesuai dengan surah Ali Imron (3) ayat 190 – 191,

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ  
 اللَّهَ قِيَمًا وَتُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا  
 بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ

<sup>2</sup> Kementrian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid III* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 354.

<sup>3</sup> Kementrian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid VIII* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 434.

<sup>4</sup> Tamim Ansary, *Dari Puncak Bagdad: Sejarah Dunia Versi Islam*, ed. Yuliani Liputo (Jakarta: Zaman, 2010).

*“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, ﴿yaitu﴾ orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): “Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka.”*

Surah al-Baqoroh (2) ayat 164

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَكَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْمُلْكِ الَّتِي تَجْرِي فِي الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَّاءٍ فَأَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ وَتَصْرِيفِ الرِّيْحِ وَالسَّحَابِ الْمُسَخَّرِ بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ

*“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang, bahtera yang berlayar di laut membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air; lalu dengan air itu Dia hidupakan bumi sesudah mati (kering)-nya dan Dia sebarkan di bumi itu segala jenis hewan, dan pengisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi; sungguh (terdapat) tanda-tanda (keesaan dan kebesaran Allah) bagi kaum yang memikirkan.”*

dan surah Yasin (36) ayat 68.

وَمَنْ تُعَمِّرْهُ نُنَكِّسْهُ فِي الْخَلْقِ أَفَلَا يَعْقِلُونَ

*“Dan barangsiapa yang Kami panjangkan umurnya niscaya Kami kembalikan dia kepada kejadian(nya). Maka apakah mereka tidak memikirkan?”*

Tafsir surah Ali Imron (3) ayat 190 – 191 menerangkan bahwa berdasarkan hadis yang diriwayatkan dari Aisyah r.a. dikisahkan Rosululloh menangis merenungi ayat ini ketika sholat, setelah sholat dan ketika berdoa. ketika Bilal datang untuk azan subuh dan melihat Nabi saw menangis ia bertanya kepada Rosulullah perihal kenapa Rosulullah menangis, padahal Allah telah mengampuni dosa Rosulullah baik yang terdahulu maupun yang akan datang. Nabi menjawab, “Apakah saya ini bukan seorang hamba yang pantas dan layak bersyukur kepada Allah? Dan bagaimana saya tidak menangis? Pada malam ini Allah telah menurunkan ayat kepadaku. Selanjutnya beliau berkata, “Alangkah rugi dan celaknya orang – orang yang membaca ini dan tidak memikirkan dan merenungkan kandungan artinya.” Semua kejadian di alam ini menunjukkan kebesaran Allah bagi orang yang berfikir. Memikirkan bagaimana terciptanya alam semesta ini, pergantian siang dan malam, terbit dan terbenamnya matahari dan kejadian alam lainnya. Manusia sebagai makhluk berakal memiliki

keunggulan dibanding makhluk lainnya, apabila melihat sesuatu maka akan mendapat manfaatnya selama manusia selalu ingat akan kebesaran Allah dari waktu ke waktu baik dalam kondisi berdiri, duduk ataupun terbaring. Tidak ada waktu yang terbuang sia – sia kecuali digunakan untuk memikirkan penciptaan alam semesta dan keajaiban yang ada di dalamnya.<sup>5</sup>

Tafsir surah al-Baqoroh (2) ayat 164 menerangkan bahwa Allah menciptakan alam semesta ini untuk memenuhi seluruh kebutuhan manusia, seharusnya manusia memperhatikan rahmat Allah ini dan selalu bersyukur atas nikmatNya. Salah satu bentuk syukur manusia dengan menjaga dan memikirkan ciptaanNya sehingga mendorong mereka untuk dekat dengan Allah. Dalam memahami semua kejadian di alam semesta ini seharusnya manusia semakin sadar bahwa penciptaan alam semesta ini dibuat secara sempurna dan penuh dengan keteraturan dan jelas semua dipelihara olehNya. Ilmu dan tehnologi yang hadir saat ini telah membawa kepada manusia untuk melihat hal yang luar biasa tentang penciptaan alam semesta ini diantaranya sistem tata surya, sistim galaksi yang memiliki milyaran bintang – bintang dan berjalan sesuai dengan orbitnya, pergantian siang dan malam, proses terjadinya hujan dan perubahan mata angin yang memiliki manfaat buat kehidupan manusia.<sup>6</sup> Sedangkan tafsir surah Yasin (36) ayat 68 menerangkan bahwa Allah telah memberikan umur kepada orang kafir namun tidak digunakan untuk berbuat baik dan tidak digunakan akal nya untuk memikirkan bahwa semakin tua umur seseorang akan semakin lemah jasmani nya dan semakin tidak berdaya padahal Allah telah mengutus Rosulnya dengan memberi petunjuk kepada jalan yang lurus tetapi mereka mengingkarinya.<sup>7</sup>

Dalam mengambil pelajaran di dalam al-Qur'an tidaklah sulit karena Allah memudahkan hambanya, bahkan Allah mengatakan berulang kali dalam surah al-Qamar (54) ayat 17, 22, 32 dan 40.

وَلَقَدْ يَسَّرْنَا الْقُرْءَانَ لِلذِّكْرِ فَهَلْ مِنْ مُدَكِّرٍ

*“Dan sesungguhnya telah Kami memudahkan Al-Quran untuk pelajaran, maka adakah orang yang mengambil pelajaran?”*

Tafsir ayat tersebut menerangkan bahwa Allah menjadikan al-Qur'an mudah dibaca dan dipahami bagi mereka yang mau

<sup>5</sup> Kementrian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid II* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 97–100

<sup>6</sup> Kementrian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid I* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 240–244.

<sup>7</sup> Kementrian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid VIII*. h. 246.

menjadikan al-Qur'an sebagai sumber pelajaran khususnya bagi orang yang beriman yang memang sudah meyakini kebenaran al-Qur'an. Al-Qur'an mudah dipahami dan dijalankan, karena Rosululloh memberi penjelasan dan memberi contoh pelaksanaannya. Selain itu banyak sekali kisah dari al-Qur'an yang dijelaskan secara gamblang sehingga sangat mudah untuk dicontoh dalam pelaksanaannya.<sup>8</sup>

Salah satu petunjuk yang bisa kita ambil pelajaran dan diperlukan eksplorasi lebih mendalam diantaranya masalah kesehatan. Seperti kita ketahui dalam Islam, pembacaan al-Qur'an telah digunakan sebagai metode untuk pengobatan sejak zaman Nabi Muhammad SAW. Penelitian menunjukkan, membaca dan mendengarkan al-Qur'an dapat mengatasi stres, kecemasan, depresi,<sup>9</sup> nyeri,<sup>10</sup> dan masalah kesehatan lainnya. Hal ini membuktikan bahwa al-Qur'an memiliki kekuatan penyembuh, namun banyak hal yang mempengaruhi hal tersebut diantaranya frekuensi suara dan cara membacanya. Dalam melafalkan al-Qur'an, pelafal harus membacanya dengan *tartil* dan mengetahui *makhraj* dan *tajwid* yang tepat untuk membacanya dengan benar. Hal ini sesuai dengan firman Allah dalam surah al-Muzzammil (73) ayat 4.

أَوْزِدْ عَلَيْهِ وَرَتِّلِ الْقُرْآنَ تَرْتِيلاً

“atau lebih dari seperdua itu. Dan bacalah Al Quran itu dengan perlahan-lahan.”

Tafsir ayat tersebut menerangkan bahwa Allah memerintahkan Rasulullah untuk membaca al-Qur'an secara perlahan, fasih dan merasakan maksud dari ayat yang dibaca sehingga akan berdampak kepada hati. Sebaliknya membaca al-Qur'an secara terburu – buru dan tidak memahami artinya merupakan indikasi bahwa si pembaca tidak memperhatikan isi yang terkandung dalam ayat yang dibacanya. Membaca dengan seksama atau tartil akan berdampak kepada si pembaca merasakan kebesaran Allah, ketika terdapat ayat yang mengandung janji,

<sup>8</sup> Kementrian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid IX* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 580

<sup>9</sup> Batoul Jabbari et al., “The Effect of Holly Quran Voice With and Without Translation on Stress, Anxiety and Depression During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial,” *Journal of Religion and Health* 59, no. 1 (February 2020): 544–554.

<sup>10</sup> M Hanafi, F Muhammad, and D Wulandari, “The Effect of Quran Recitation to Pain and Comfort Feeling on Patients with Reduced Consciousness in UNS Hospital,” *KnE Life Sciences* 4, no. 12 (March 25, 2019): 155.



pembaca merasakan harapan begitu juga dengan ayat yang mengandung ancaman, pembaca merasakan kecemasan.<sup>11</sup>

Perbedaan kecil dalam melafalkan kata dapat menyebabkan makna menjadi berbeda.<sup>12</sup> Seperti diketahui bahwa pembacaan al-Qur'an memiliki banyak macam irama yang berbeda seperti irama *Bayyati*, *Hijaj*, *Rast*, *Nahawan* ditambah lagi logat dari masing – masing orang yang berbeda karena perbedaan suara masing – masing, namun maknanya akan tetap sama selama hukum *makhraj* dan *tajwid* dipatuhi.<sup>13</sup>

## B. Al-Qur'an sebagai Shifa' dalam Perspektif Ontologi

Dalam perspektif *ontologi*, al-Qur'an memberikan wawasan dan pemahaman tentang hakikat keberadaan dan hubungan manusia dengan Tuhan. Dalam al-Qur'an, Allah dinyatakan sebagai Pencipta dan Pemelihara alam semesta, manusia dianggap sebagai makhluk yang diberi kehidupan dan tanggung jawab, serta manusia memiliki keterbatasan dan ketergantungan pada Allah. Al-Qur'an mengajarkan bahwa segala sesuatu di dunia ini adalah ciptaan Allah, dan Dia memiliki kendali penuh terhadapnya, seperti yang disebutkan dalam surah al-An'am (6) ayat 102,

ذَٰلِكُمْ اللَّهُ رَبُّكُمْ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ خَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَأَعْبُدُوهُ وَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ وَكِيلٌ

“(Yang memiliki sifat-sifat yang) demikian itu ialah Allah Tuhan kamu; tidak ada Tuhan selain Dia; Pencipta segala sesuatu, maka sembahlah Dia; dan Dia adalah Pemelihara segala sesuatu.”

Tafsir ayat tersebut menerangkan bahwa Allah adalah Pencipta langit dan bumi, dan tidak ada sesuatu pun yang mampu menandingi-Nya. Ayat ini menunjukkan bahwa segala sesuatu yang ada di alam semesta ini adalah hasil dari kehendak dan kebijaksanaan Allah. Dengan memahami hal ini, manusia dapat mengenali keagungan dan keesaan Allah sebagai Pencipta yang Mahaesa.<sup>14</sup>

<sup>11</sup> Kementerian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid X* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 400.

<sup>12</sup> Nurul Wahidah Arshad et al., “Makhraj Recognition for Al-Quran Recitation Using MFCC,” *International Journal of Intelligent Information Processing* 4, no. 2 (June 30, 2013): 45–53.

<sup>13</sup> Mohd Faizulmri Mohd Saad et al., “The Variant Readings and Its Implication on Qur'anic Recitation of Different Muslim Society,” *Middle-East Journal of Scientific Research* 22, no. 12 (2014): 1815–1823.

<sup>14</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 10* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 339.

Allah menciptakan manusia dengan dengan sebaik – baiknya rupa dan memberinya akal untuk berpikir dan memahami keberadaan-Nya, seperti yang disebutkan dalam surah adz-Dzariyat (51) ayat 56

وَمَا خَلَقْتُ الْجِنَّ وَالْإِنْسَ إِلَّا لِيَعْبُدُونِ

*“Dan aku tidak menciptakan jin dan manusia melainkan supaya mereka mengabdikan kepada-Ku.”*

Tafsir ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah menciptakan manusia dan jin hanya untuk beribadah kepada-Nya. Ayat ini mengandung makna bahwa manusia memiliki tujuan eksistensial dalam hidupnya, yaitu untuk menyembah dan taat kepada Allah. Dengan menyadari tujuan tersebut, manusia dapat menjalani kehidupan yang bermakna dan sejalan dengan rencana Allah.<sup>15</sup>

Manusia adalah makhluk yang lemah dan rentan, dan tidak dapat mencapai kebahagiaan dan kesempurnaan tanpa pertolongan dan petunjuk Allah, seperti yang disebutkan dalam surah al-Hajj (22) ayat 5.

يَأْتِيهَا النَّاسُ إِنْ كُنْتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنٰكُمْ مِّن نُّرَابٍ ثُمَّ مِّن نُّطْقَةٍ ثُمَّ مِّن عِلْقَةٍ ثُمَّ مِّن مُّضْغَةٍ مُّخَلَّقَةٍ وَغَيْرِ مُّخَلَّقَةٍ لِّبَيِّنٍ لَّكُمْ وَنُقِرُّ فِي الْأَرْحَامِ مَا نَشَاءُ إِلَىٰ أَجَلٍ مُّسَمًّى ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِتَبْلُغُوا أَشَدَّكُمْ وَمِنْكُمْ مَّن يُتَوَقَّىٰ وَمِنْكُمْ مَّن يُرْدُّ إِلَىٰ أَرْذَلِ الْعُمُرِ لِكَيْلَا يَعْلَمَ مِن بَعْدِ عِلْمٍ شَيْءٌ ۗ وَتَرَىٰ الْأَرْضَ هَامِدَةً فَإِذَا أَنزَلْنَا عَلَيْهَا الْمَاءَ اهْتَزَّتْ وَرَبَتْ وَأَنْبَتَتْ مِن كُلِّ رَوْحٍ يَبْرِجُ

*“Hai manusia, jika kamu dalam keraguan tentang kebangkitan (dari kubur), maka (ketahuilah) sesungguhnya Kami telah menjadikan kamu dari tanah, kemudian dari setetes mani, kemudian dari segumpal darah, kemudian dari segumpal daging yang sempurna kejadiannya dan yang tidak sempurna, agar Kami jelaskan kepada kamu dan Kami tetapkan dalam rahim, apa yang Kami kehendaki sampai waktu yang sudah ditentukan, kemudian Kami keluarkan kamu sebagai bayi, kemudian (dengan berangsur-angsur) kamu sampailah kepada kedewasaan, dan di antara kamu ada yang diwafatkan dan (adapula) di antara kamu yang dipanjangkan umurnya sampai pikun, supaya dia tidak mengetahui lagi sesuatupun yang dahulunya telah diketahuinya. Dan kamu lihat bumi ini kering, kemudian apabila telah Kami turunkan air di atasnya, hiduplah bumi itu dan suburlah dan menumbuhkan berbagai macam tumbuhan yang indah.”*

<sup>15</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 23* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 1042–1044

Tafsir ayat tersebut mengingatkan kepada manusia bahwa Allah menciptakan manusia dari setetes air yang hina, namun memberikan kepadanya potensi dan kemampuan untuk berkembang. Ayat ini mengajarkan manusia untuk merendahkan diri dan menyadari bahwa segala sesuatu yang dimiliki dan dicapai adalah atas kehendak dan karunia Allah. Dalam perspektif *ontologi*, hal ini menunjukkan bahwa manusia tidak dapat memisahkan diri dari ketergantungan pada Allah dalam setiap aspek kehidupannya.<sup>16</sup> Allah juga berfirman dalam surah al-Mulk (67) ayat 2

الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ لِيَبْلُوَكُمْ أَيُّكُمْ أَحْسَنُ عَمَلًا وَهُوَ الْعَزِيزُ الرَّحِيمُ

*“Yang menjadikan mati dan hidup, supaya Dia menguji kamu, siapa di antara kamu yang lebih baik amalnya. Dan Dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun,”*

Dalam ayat tersebut Allah menjelaskan bahwa Dia menciptakan hidup dan mati untuk menguji manusia, siapa di antara mereka yang beramal baik. Ayat ini mengingatkan manusia akan keterbatasan dirinya dan kekuasaan Allah sebagai Pemberi kehidupan dan Kematian. Dalam perspektif *ontologi*, hal ini menunjukkan bahwa manusia harus mengambil tanggung jawab atas perbuatannya di dunia ini.<sup>17</sup>

Melalui pemahaman ini, manusia diingatkan akan pentingnya merendahkan diri, mengakui keterbatasan dirinya, dan mengambil tanggung jawab atas perbuatannya di dunia ini. al-Qur'an sebagai *shifa'* mengajak manusia untuk memahami bahwa kehidupan ini memiliki tujuan eksistensial yang harus dijalani dengan kesadaran akan ketergantungan pada Allah. Dengan demikian, al-Qur'an menjadi panduan spiritual yang memberikan rasa kepastian, makna, dan arah dalam hidup manusia.

Dalam konteks *ontologi*, al-Qur'an mengajarkan bahwa keberadaan manusia tidaklah terbatas pada dimensi fisik semata, tetapi juga mencakup dimensi spiritual. Manusia memiliki jiwanya yang abadi dan hubungan dengan Allah yang tidak terputus. Al-Qur'an mengajarkan bahwa manusia diciptakan sebagai khalifah di bumi, dengan tanggung jawab untuk mengelola dan menjaga alam semesta serta beribadah kepada Allah.

---

<sup>16</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 18* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 365–375.

<sup>17</sup> Ibnu Katsir, *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 8* (Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'i, 2003). h. 236–237

Al-Qur'an juga menekankan pentingnya pengetahuan dan refleksi dalam mencari kebenaran dan pemahaman yang lebih dalam tentang hakikat keberadaan. Dalam surah Ali Imran (3) ayat 190, Allah memerintahkan manusia untuk berpikir dan merenungkan tanda – tanda kebesaran-Nya yang terlihat di alam semesta. Melalui pemahaman ontologi yang diperoleh dari al-Qur'an, manusia dapat mengembangkan persepsi yang lebih mendalam tentang realitas dan tujuan hidupnya.<sup>18</sup>

Dalam perspektif *ontologi*, al-Qur'an sebagai *shifa'* juga mengajarkan bahwa Allah adalah sumber kehidupan sejati dan kebahagiaan. Manusia diarahkan untuk mencari kepuasan spiritual dan memperdalam hubungannya dengan Allah. Al-Qur'an menekankan pentingnya menjalani kehidupan yang berorientasi pada kebaikan, keadilan, dan kasih sayang. Dengan mengikuti ajaran – ajaran al-Qur'an, manusia dapat mencapai kedamaian batin dan keseimbangan dalam hidupnya.

### C. Al-Qur'an sebagai Shifa' dalam Perspektif Epistemologi

Dalam perspektif *epistemologi*, al-Qur'an sebagai *shifa'* memberikan landasan dan metode bagi manusia dalam memperoleh pengetahuan yang benar. Al-Qur'an mengajarkan bahwa pengetahuan yang mutlak berasal dari Allah sebagai sumber kebenaran yang absolut. Allah adalah sumber segala pengetahuan dan kebenaran yang tidak tergantung pada pengalaman manusia atau pemikiran rasional semata. Dalam surah al-Baqarah (2) ayat 32 Allah berfirman

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

“Mereka menjawab: "Maha Suci Engkau, tidak ada yang kami ketahui selain dari apa yang telah Engkau ajarkan kepada kami; sesungguhnya Engkaulah Yang Maha Mengetahui lagi Maha Bijaksana.”

Ayat tersebut mengisahkan tentang Allah mengajarkan Adam nama – nama segala sesuatu, hal ini menunjukkan bahwa Allah adalah sumber pengetahuan yang memberikan pemahaman yang mutlak. Oleh karena itu manusia perlu memperoleh pengetahuan

---

<sup>18</sup> M. Quraish Shihab, *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 2* (Jakarta: Lentera Hati, 2002). h. 306–308.

dari wahyu Allah yang terdapat dalam al-Qur'an untuk memperoleh pemahaman yang benar tentang dunia dan hakikat kehidupan.<sup>19</sup>

Al-Qur'an juga memberikan metode dan pedoman bagi manusia dalam memperoleh pengetahuan yang benar. Al-Qur'an mendorong manusia untuk menggunakan akal, pengamatan, dan pemikiran kritis dalam memperoleh pengetahuan yang komprehensif tentang berbagai aspek kehidupan.<sup>20</sup> Dalam surah al-Baqarah (2) ayat 164 Allah berfirman

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْفُلْكِ الَّتِي تَجْرِي فِي الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَّاءٍ فَأَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ وَتَصْرِيفِ الرِّيْحِ وَالسَّحَابِ الْمُسَخَّرِ بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْقِلُونَ

*“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang, bahtera yang berlayar di laut membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air; lalu dengan air itu Dia hidupakan bumi sesudah mati (kering)-nya dan Dia sebarkan di bumi itu segala jenis hewan, dan pengisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi; sungguh (terdapat) tanda-tanda (keesaan dan kebesaran Allah) bagi kaum yang memikirkan.”*

Dalam ayat tersebut, al-Qur'an mengajak manusia untuk memperhatikan ciptaan Allah di alam semesta sebagai bukti kebesaran-Nya.<sup>21</sup> Al-Qur'an juga mengajarkan pentingnya memperoleh pengetahuan dari sumber yang dapat dipercaya dan otoritatif sesuai dengan yang diterangkan dalam surah an-Nisa (4) ayat 59

يَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا أَطِيعُوا اللَّهَ وَأَطِيعُوا الرَّسُولَ وَأُولِي الْأَمْرِ مِنْكُمْ فَإِنْ تَنَازَعْتُمْ فِي شَيْءٍ فَرُدُّوهُ إِلَى اللَّهِ وَالرَّسُولِ إِنْ كُنْتُمْ تُؤْمِنُونَ بِاللَّهِ وَالْيَوْمِ الْآخِرِ ذَلِكَ خَيْرٌ وَأَحْسَنُ تَأْوِيلًا

*“Hai orang-orang yang beriman, taatilah Allah dan taatilah Rasul (Nya), dan ulil amri di antara kamu. Kemudian jika kamu berlainan pendapat tentang sesuatu, maka kembalikanlah ia kepada Allah (Al Quran) dan Rasul (sunnahnya), jika kamu benar-benar beriman kepada Allah dan hari kemudian. Yang demikian itu lebih utama (bagimu) dan lebih baik akibatnya.”*

<sup>19</sup> Kementerian Negara Republik Indonesia, *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid I*. h. 74–84.

<sup>20</sup> Wedra Aprison, “Pandangan M. Quraish Shihab Tentang Posisi Alquran Dalam Pengembangan Ilmu,” *Ma'dania* 21, no. 2 (2017): 181–192.

<sup>21</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 2* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 716–725.

Ayat diatas menegaskan pentingnya merujuk pada otoritas keagamaan yang berkompeten dalam memperoleh pengetahuan dan pemahaman yang benar.<sup>22</sup> Selain itu, al-Qur'an juga memberikan pengetahuan tentang ilmu alam dan fenomena alam semesta. Al-Qur'an menyediakan penjelasan tentang penciptaan langit dan bumi, proses penciptaan manusia, perkembangan embrio, dan fenomena alam lainnya.

Dengan mengikuti metode dan pedoman yang terkandung dalam Al-Qur'an, manusia dapat memperoleh pengetahuan dan pemahaman yang benar tentang dunia dan hakikat kehidupan. Melalui pemahaman ini, manusia dapat mengembangkan keterhubungan yang lebih dalam dengan penciptaannya dan menghargai keindahan dan kompleksitas alam semesta. Al-Qur'an mengajarkan bahwa semua pengetahuan yang benar berasal dari Allah dan bahwa ilmu pengetahuan dan agama bukanlah dua hal yang terpisah, tetapi saling melengkapi.

#### D. Al Qur'an sebagai Shifa' dalam Perspektif Aksiologi

Dalam perspektif *aksiologi*, al-Qur'an bukan hanya sebagai petunjuk hidup, tetapi juga sebagai obat penyembuh dalam membentuk perilaku dan tindakan yang sesuai dengan nilai-nilai agama. Dalam menghadapi masalah moral dan etika, manusia dapat mencari kesembuhan dan petunjuk dalam ajaran – ajaran al-Qur'an. Al-Qur'an menegaskan prinsip – prinsip seperti keadilan, kebaikan, kasih sayang, kejujuran, kesabaran, dan tanggung jawab sosial. Al-Qur'an mengajarkan bahwa perilaku yang baik dan moral adalah bagian integral dari kehidupan seorang Muslim, seperti yang disebutkan dalam surah al-Baqarah (2) ayat 177.

﴿لَيْسَ الْبِرَّ أَنْ تُوَلُّوا وُجُوهَكُمْ قِبَلَ الْمَشْرِقِ وَالْمَغْرِبِ وَلَكِنَّ الْبِرَّ مَنْ ءَامَنَ بِاللَّهِ وَالْيَوْمِ الْآخِرِ  
وَالْمَلَائِكَةِ وَالْكِتَابِ وَالرَّسُولِ مِنْ بَيْنِ أَيْدِيهِمْ عَلَىٰ حُبِّهِ ذَوِي الْقُرْبَىٰ وَالْيَتَامَىٰ وَالْمَسْكِينِ وَابْنَ  
السَّبِيلِ وَالسَّائِلِينَ وَفِي الرِّقَابِ وَأَقَامَ الصَّلَاةَ وَءَاتَى الزَّكَاةَ وَالْمُؤْمِنِينَ بِعَهْدِهِمْ إِذَا عَاهَدُوا  
وَالصَّابِرِينَ فِي الْبَأْسَاءِ وَالصَّرَاءِ وَحِينَ الْبَأْسِ ۗ أُولَٰئِكَ الَّذِينَ صَدَقُوا وَأُولَٰئِكَ هُمُ الْمُتَّقُونَ

*“Bukanlah menghadapkan wajahmu ke arah timur dan barat itu suatu kebajikan, akan tetapi sesungguhnya kebajikan itu ialah beriman kepada*

<sup>22</sup> Hamka, *Tafsir Al Azhar Jilid 2*, 2nd ed. (Singapura: Pustaka Nasional, 2001). h. 1265–1287.

*Allah, hari kemudian, malaikat-malaikat, kitab-kitab, nabi-nabi dan memberikan harta yang dicintainya kepada kerabatnya, anak-anak yatim, orang-orang miskin, musafir (yang memerlukan pertolongan) dan orang-orang yang meminta-minta; dan (memerdekakan) hamba sahaya, mendirikan shalat, dan menunaikan zakat; dan orang-orang yang menepati janjinya apabila ia berjanji, dan orang-orang yang sabar dalam kesempitan, penderitaan dan dalam peperangan. Mereka itulah orang-orang yang benar (imannya); dan mereka itulah orang-orang yang bertakwa.”*

al-Hujurat (49) ayat 13

يَأْتِيهَا النَّاسُ إِنَّا خَلَقْنَاهُمْ مِّن ذَكَرٍ وَأُنثَىٰ وَجَعَلْنَاهُمْ شُعُوبًا وَقَبَائِلَ لِتَعَارَفُوا إِنَّ أَكْرَمَكُمْ عِنْدَ اللَّهِ أَتْقَاهُمْ إِنَّ اللَّهَ عَلِيمٌ خَبِيرٌ

*“Hai manusia, sesungguhnya Kami menciptakan kamu dari seorang laki-laki dan seorang perempuan dan menjadikan kamu berbangsa-bangsa dan bersuku-suku supaya kamu saling kenal-mengenal. Sesungguhnya orang yang paling mulia diantara kamu disisi Allah ialah orang yang paling takwa diantara kamu. Sesungguhnya Allah Maha Mengetahui lagi Maha Mengenal.”*

al-Furqon (25) ayat 63

وَعِبَادُ الرَّحْمَنِ الَّذِينَ يَمْشُونَ عَلَى الْأَرْضِ هَوْنًا وَإِذَا خَاطَبَهُمُ الْجَاهِلُونَ قَالُوا سَلَامًا

*“Dan hamba-hamba Tuhan yang Maha Penyayang itu (ialah) orang-orang yang berjalan di atas bumi dengan rendah hati dan apabila orang-orang jahil menyapa mereka, mereka mengucapkan kata-kata (yang mengandung) keselamatan.”*

dan Hud (11) ayat 115.<sup>23</sup>

وَأَصْبِرْ فَإِنَّ اللَّهَ لَا يُضِيعُ أَجْرَ الْمُحْسِنِينَ

*“Dan bersabarlah, karena sesungguhnya Allah tiada menyia-nyikan pahala orang-orang yang berbuat kebaikan.”*

Al-Qur'an dapat menjadi obat penyembuh bagi berbagai masalah manusia. Penggunaan al-Qur'an sebagai *shifa'* tidak hanya berlaku pada individu, tetapi juga dalam membentuk masyarakat yang adil, harmonis, dan sejahtera. Memahami peran al-Qur'an sebagai *shifa'* dalam perspektif aksiologi memberikan landasan yang

<sup>23</sup> Hamdani, “Aksiologi Ilmu Pengetahuan Dan Keislaman (Interkoneksi Nilai-Nilai Keislaman),” *Al-Ibrah* 4, no. 2 (2020): 25–45.

kuat dalam mengimplementasikan ajaran agama dalam kehidupan sehari-hari.

Al-Qur'an menyediakan pengajaran yang komprehensif mengenai berbagai masalah yang dihadapi manusia. Baik itu masalah kesehatan fisik, mental, atau spiritual, al-Qur'an memberikan petunjuk yang relevan dan solusi yang sesuai dengan aksiologi Islam. Dalam banyak ayat, al-Qur'an menyebutkan bahwa firman Allah memiliki kekuatan penyembuhan yang luar biasa. Penggunaan al-Qur'an sebagai *shifa'* melibatkan membaca ayat-ayat tertentu, berdoa, dan mengamalkan ajaran – ajaran agama yang terkandung di dalamnya. Contoh Penerapan al-Qur'an sebagai *shifa'* dalam praktik sehari – hari dapat dilihat dalam pengobatan yang menggunakan ayat – ayat tertentu dari al-Qur'an untuk penyembuhan penyakit fisik. Selain itu, dalam mengatasi masalah mental dan emosional, banyak orang yang mencari ketenangan melalui membaca dan merenungkan ayat – ayat al-Qur'an. Penggunaan al-Qur'an sebagai *shifa'* juga dapat dilihat dalam pengambilan keputusan berdasarkan nilai-nilai agama yang terkandung di dalamnya.<sup>24</sup>

## E. Al-Qur'an sebagai Shifa' dalam Perspektif Fenomenologi

Dalam perspektif *fenomenologi*, al-Qur'an membantu manusia dalam memahami dan menghadapi fenomena kehidupan dengan menggambarkan pengalaman manusia dalam berbagai situasi, memberikan wawasan dan petunjuk dalam menghadapi realitas yang dihadapi. Al-Qur'an memperlihatkan kebijaksanaan yang mengarahkan manusia dalam pengalaman mereka dan membantu mereka menemukan makna dan tujuan hidup di balik fenomena – fenomena tersebut. Al-Qur'an memandang fenomena alam, kehidupan manusia, dan hubungan sosial sebagai tanda – tanda kebesaran Allah yang harus dipahami dan direnungkan.<sup>25</sup> Dalam surah al-An'am (6) ayat 99 Allah berfirman

---

<sup>24</sup> Mohamed Akhiruddin Ibrahim, Ahmad Shahir Mohd Shah, and Robiatul Adawiyah Mohd, "Concept of shifa' in Al Qur'an : Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder," *Al-Qanatir International Journal of Islamic Studies*. 1, no. 1 (2015): 1–19.

<sup>25</sup> Achmad Zubairin, "Tafsir Hermeneutik Dan Fenomenologi Dalam Al-Quran," *Jurnal Ilmu Al-Qur'an dan Tafsir* 1, no. 1 (2022): 35–44.



وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ حَبًّا  
مُتَرَائِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ  
مُتَشَبِهٍ<sup>26</sup> أَنْظَرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ

*“Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman.”*

Ayat tersebut mengajak manusia untuk merenungkan proses hidup dan pertumbuhan tumbuhan yang sangat kompleks dan melibatkan berbagai unsur dan kejadian.<sup>26</sup>

Al-Qur'an mengandung ayat – ayat yang memiliki kekuatan penyembuhan baik secara fisik maupun spiritual. Ayat – ayat tersebut memberikan ketenangan dan harapan kepada individu yang menghadapi kesulitan, penderitaan, atau kebingungan sebagaimana disebutkan dalam surah Yunus (10) ayat 57.<sup>27</sup>

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ

*“Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman.”*

Al-Qur'an memberikan pengalaman subjektif yang mendalam kepada individu yang memahaminya. Al-Qur'an bukan hanya sekadar kumpulan kata – kata atau petunjuk untuk diikuti, tetapi juga sebuah realitas spiritual yang dapat dirasakan dan dialami secara langsung oleh individu yang membacanya. Ketika seseorang membaca al-Qur'an dengan hati yang tulus dan terbuka, mereka dapat merasakan kedamaian, kebahagiaan, dan kebijaksanaan yang melimpah ketika terhubung dengan wahyu ilahi yang terkandung dalam al-Qur'an. Melalui pengalaman spiritual ini, individu dapat mengalami transformasi diri yang mendalam dan menemukan

<sup>26</sup> Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 10*. h. 315–328.

<sup>27</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 13* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 587–588

makna hidup yang lebih dalam. Al-Qur'an mengajak manusia untuk mencari dan menemukan kebenaran, menghadapkan diri kepada Allah, dan hidup dalam kesadaran akan-Nya seperti yang disebutkan dalam surah Ar-Ra'd (13) ayat 28.<sup>28</sup>

الَّذِينَ ءَامَنُوا وَتَطْمَئِنُّ قُلُوبُهُمْ بِذِكْرِ اللَّهِ أَلَا بِذِكْرِ اللَّهِ تَطْمَئِنُّ الْقُلُوبُ

“(yaitu) orang-orang yang beriman dan hati mereka manjadi tenteram dengan mengingat Allah. Ingatlah, hanya dengan mengingati Allah-lah hati menjadi tenteram.”

## F. Al-Qur'an sebagai Shifa' dalam Perspektif Hermenetik

Dalam perspektif *Hermenetik*, al-Qur'an merupakan teks yang membutuhkan penafsiran meskipun al-Qur'an dianggap sebagai wahyu ilahi, maknanya tetap perlu dipahami dan diinterpretasikan oleh manusia. Al-Qur'an merupakan teks yang memiliki struktur yang kompleks dan dapat ditafsirkan secara beragam oleh individu yang membacanya. Pemahaman teks tidak hanya bergantung pada teks itu sendiri, tetapi juga melibatkan konteks, bahasa, budaya, dan pengalaman pembaca. Al-Qur'an menggunakan bahasa dan simbol – simbol yang mengandung makna yang mendalam. Oleh karena itu, interpretasi teks al-Qur'an menjadi penting untuk memahami pesan – pesan yang ingin disampaikan oleh Allah kepada umat manusia.<sup>29</sup>

Dalam *hermenetik*, konteks memainkan peran yang penting dalam penafsiran teks. Konteks mencakup konteks sejarah, sosial, budaya, dan linguistik yang melingkupi penulisan teks. Al-Qur'an diturunkan dalam konteks masyarakat Arab pada masa Nabi Muhammad SAW, dan oleh karena itu, pemahaman teks al-Qur'an perlu memperhatikan konteks tersebut. Contoh pentingnya konteks dalam penafsiran al-Qur'an adalah dalam memahami ayat – ayat yang berkaitan dengan hukum syariah. Hukum – hukum dalam al-Qur'an harus dipahami dalam konteks masyarakat Arab pada masa itu, dengan memperhatikan kebiasaan, norma, dan nilai – nilai yang berlaku pada saat itu. Memahami konteks tersebut membantu kita

<sup>28</sup> Kementerian Negara Republik Indonesia, *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid V* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 103–106.

<sup>29</sup> Gista Naruliya Siswanti, “Eksistensi Dan Konsep Shifa>’ Dalam Tafsir Fakhrudin Al-Razi,” *Al-Mada: Jurnal Agama, Sosial, dan Budaya* 2, no. 2 (2019): 1–16.

untuk memahami hukum – hukum dalam al-Qur'an secara tepat dan relevan dengan situasi dan kondisi yang ada saat ini.

Dalam *hermenetik*, teks dapat ditafsirkan dengan beragam cara dan memiliki berbagai lapisan makna. Setiap pembaca atau komunitas dapat membawa pemahaman, pengetahuan, dan pengalaman yang unik dalam memahami al-Qur'an. Hal ini menghasilkan pluralitas penafsiran dalam al-Qur'an yang mencerminkan keragaman manusia dan kompleksitas teks itu sendiri. Beragam pendekatan hermenetik digunakan dalam penafsiran al-Qur'an, seperti pendekatan linguistik, historis, budaya, dan filosofis. Setiap pendekatan memberikan kontribusi yang berbeda dalam menggali makna dan pesan – pesan dalam al-Qur'an.<sup>30</sup>

Al-Qur'an sebagai *shifa'* berarti bahwa kitab suci ini memiliki kemampuan untuk menyembuhkan, mengarahkan, dan memberikan petunjuk bagi umat manusia. Dalam perspektif hermenetik, al-Qur'an sebagai *shifa'* dapat diartikan sebagai kemampuan kitab suci ini untuk membawa pemahaman yang mendalam, petunjuk hidup, dan perubahan positif dalam kehidupan individu ataupun dapat diartikan terhadap penyembuhan secara fisik.<sup>31</sup>

Melalui penafsiran yang tepat, individu dapat menemukan jawaban atas pertanyaan – pertanyaan eksistensial, mengatasi permasalahan hidup, dan memperoleh kebijaksanaan untuk menjalani kehidupan yang bermakna. Dalam surah Yunus (10) ayat 57 menegaskan bahwa al-Qur'an bukan hanya sebagai panduan spiritual, tetapi juga sebagai sumber penyembuhan dan rahmat bagi mereka yang beriman.<sup>32</sup>

## G. Tafsir Kata *Shifa'*

Al-Qur'an dapat menjadi obat terhadap berbagai penyakit<sup>33</sup>, baik psikis<sup>34</sup> maupun Fisik,<sup>35</sup> meskipun al-Qur'an tidak menjelaskan

<sup>30</sup> Rini Fitria, "Memahami Hermeneutika Dalam Mengkaji Teks," *Jurnal Ilmiah Syi'ar* 16, no. 2 (2016): 33–42.

<sup>31</sup> Mansur Ahmad Syawal, Abdul Muiz Amir, "Analisis Makna Shifa>' dalam Perspektif Surah Al-Isra Ayat 82," *Keislamaan dan Pemberdayaan* 8 (2022): 118–119.

<sup>32</sup> Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari, Jilid 13*, h. 587–588.

<sup>33</sup> Wan Nur Sabrina Binti Wan Mohd Yusuff et al., "The Healer of All Diseases in Al-Quran: A Review," *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences* 9, no. 11 (November 13, 2019).

jenis penyakit dan cara pengobatannya secara rinci namun terdapat ayat – ayat tertentu yang merujuk pada tujuan ilmu kedokteran, yang disebut dengan *shifa'*. Kata *shifa'* diulang sebanyak enam kali dalam al-Qur'an, empat dalam bentuk kata benda yaitu pada surah al-Isra' (17) ayat 82

وَنُزِّلَ مِنَ الْفُرْقَانِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا

*“Dan Kami turunkan dari Al Quran suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al Quran itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian.”*

surah Fussilat (41) ayat 44

وَلَوْ جَعَلْنَاهُ قُرْءَانًا أَعْجَبِيًّا لَقَالُوا لَوْلَا فُصِّلَتْ آيَاتُهُ ؕ أَعَجَبِيٌّ وَعَرَبِيٌّ ۗ قُلْ هُوَ لِلَّذِينَ ءَامَنُوا هُدًى وَشِفَاءٌ ۗ وَالَّذِينَ لَا يُؤْمِنُونَ فِي ءَاذَانِهِمْ وَقْرٌ وَهُوَ عَلَيْهِمْ عَمًى ۗ أُولَٰئِكَ يُنَادَوْنَ مِن مَّكَانٍ بَعِيدٍ

*“Dan jikalau Kami jadikan Al Quran itu suatu bacaan dalam bahasa selain Arab, tentulah mereka mengatakan: 'Mengapa tidak dijelaskan ayat-ayatnya?' Apakah (patut Al Quran) dalam bahasa asing sedang (rasul adalah orang) Arab? Katakanlah: 'Al Quran itu adalah petunjuk dan penawar bagi orang-orang mukmin. Dan orang-orang yang tidak beriman pada telinga mereka ada sumbatan, sedang Al Quran itu suatu kegelapan bagi mereka. Mereka itu adalah (seperti) yang dipanggil dari tempat yang jauh.’”*

surah Yunus (10) ayat 57

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ

*“Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman.”*

dan surah an-Nahl (16) ayat 69

ثُمَّ كُلِي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلَالًا يَخْرُجُ مِن بُطُونِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِّلنَّاسِ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

*“Kemudian makanlah dari tiap-tiap (macam) buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu). Dari perut lebah itu ke luar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia.*

<sup>34</sup> Morteza Darabinia, Ali Morad Heidari Gorji, and Mohammad Ali Afzali, “The Effect of the Quran Recitation on Mental Health of the Iranian Medical Staff,” *Journal of Nursing Education and Practice* 7, no. 11 (June 19, 2017): 30.

<sup>35</sup> Sadeghi H, “Voice of Quran and Health : A Review of Performed Studies in Iran,” *Quarterly of Quran and medicine* 1, no. 1 (2011): 33–37.

*Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkannya.*

Dua lagi dalam bentuk kata kerja yaitu pada surah at-Taubah (9) ayat 14

فَتِلْوَهُمْ يُعَذِّبُهُمُ اللَّهُ بِأَيْدِيكُمْ وَيُخْرِجُهُمْ وَيَنْصُرْكُمْ عَلَيْهِمْ وَيَكْشِفُ صُدُورَ قَوْمٍ مُّؤْمِنِينَ

*“Perangilah mereka, niscaya Allah akan menghancurkan mereka dengan (perantaraan) tangan-tanganmu dan Allah akan menghinakan mereka dan menolong kamu terhadap mereka, serta melegakan hati orang-orang yang beriman.”*

dan surah asy-Syu'araa (26) ayat 80.<sup>36</sup>

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

*“Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku.”*

Kata *shifa'* pada surah al-Isra' (17) ayat 82, dalam kitab tafsir *Jami' al-Bayan* menerangkan bahwa al-Qur'an sebagai obat kebodohan, kesesatan, ketidaktahuan dan al-Qur'an sebagai pedoman bagi mukmin tetapi tidak untuk orang-orang kafir. Kitab tafsir *al-Kashshāf* menerangkan bahwa al-Qur'an sebagai penjelasan (لتبيين) tentang *shifa'* atau sebagian (لتبعض) wahyu yang berhubungan dengan *shifa'* dan semua ayat al-Qur'an sebagai obat untuk semua gangguan mukmin. Kitab tafsir *al-Muḥarrar al-Wajīz fī Tafsīr al-Kitāb al-‘Azīz* menerangkan bahwa Kata من dalam ayat ini dijelaskan sebagai bagian (ابتداء الغاية) atau menjelaskan jenis – jenis (لبیان الجنس) namun ulama tertentu sebelumnya tidak menerima من sebagai لتبعض. Al Qadhi Abu Muhammad menggambarkan kata من sebagai لتبعض, dimana sebagian ayat dalam al-Qur'an digunakan sebagai obat dalam praktek ruqyah, *Ta'awudz* atau bacaan untuk penyakit apa pun. Kitab tafsir *Mafātih al-Gayb* menerangkan bahwa kata من dalam ayat ini tidak merujuk pada sebagian (لتبعض) tetapi merujuk pada semua ayat al-Qur'an sebagai obat. Dalam Kitab tafsir *Mafātih al-Gayb* juga menerangkan bahwa penyakit digolongkan menjadi gangguan rohani dan jasmani dimana gangguan rohani memiliki 2 jenis yaitu keyakinan menyimpang dan perilaku buruk. Sedangkan gangguan jasmani digambarkan sebagai gangguan fisik secara umum. Pengobatan melalui ayat – ayat al-Qur'an (membaca atau mendengarkan) sebagai cara untuk mencari berkah Allah

<sup>36</sup> Mohamed Akhiruddin Ibrahim, Ahmad Shahir Mohd Shah, and Robiatul Adawiyah Mohd, “Concept of Shifa’ in Al-Qur’an : Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder,” *Al-Qanātir International Journal of Islamic Studies*. 1, no. 1 (2015): 1–19.

(tabbaruk) dan ruqyah sebagai cara mengobati penyakit seperti yang dicontohkan oleh Nabi Muhammad SAW dan juga dapat melindungi manusia dari gangguan setan. Dalam pengobatan suatu penyakit sebaiknya diserahkan oleh dokter ahli, karena cara ini adalah cara yang benar seperti yang dianjurkan oleh Nabi Muhammad SAW.<sup>37</sup> Kitab tafsir *al-Qur'an al-'Azim* menerangkan bahwa ayat ini ditafsirkan seperti dalam surah Yunus (10) ayat 57. Kitab tafsir *al-Tahrir wa al-Tanwir* menerangkan bahwa شفاء, Secara eksplisit bermakna menghilangkan gangguan, sedangkan secara implisit merupakan cara untuk menghilangkan keragu – ragan dan akhlak yang buruk. Al-Qur'an seluruhnya merupakan obat bagi manusia terutama untuk menyembuhkan gangguan jiwanya karena di al-Qur'an terkandung aturan hidup, larangan, peringatan, kisah hamba yang soleh dan yang ingkar serta janji Allah tentang kehidupan akhirat. Kata من tidak disebut sebagian (لتبعض) ayat al-Qur'an sebagai obat tetapi mengacu pada seluruhnya. Kitab tafsir *al-Maraghi* menerangkan bahwa al-Qur'an merupakan wahyu yang diturunkan kepada Nabi Muhammad SAW sebagai obat (شفاء) untuk gangguan spiritual di antara manusia yang disebabkan oleh kebodohan dan kesesatan. Membaca dan memahami al-Qur'an dapat menghilangkan gangguan – gangguan spiritual seperti sifat munafik, perbuatan buruk, sesat dan tidak beriman kepada Tuhan. Qatadah berkata, "ketika mukmin mendengarkan al-Qur'an, mereka mencoba memahami, menghafal dan mengambil pelajaran yang ada di dalam al-Qur'an. Al-Qur'an diturunkan sebagai *shifa'* dan *rahmah* kepada para mukmin". Kitab tafsir *fi Zilal al-Qur'an* menerangkan bahwa al-Qur'an merupakan obat gangguan jiwa, penyakit hawa nafsu, pedoman pikiran dan perasaan manusia, serta penyakit sosial kemasyarakatan. Kitab tafsir *al-Azhar* menerangkan bahwa al-Qur'an merupakan obat bagi mukmin untuk segala gangguan penyakit rohani seperti sombong dan iri dengki. Sebagian besar mufassir menyebutkan bahwa al-Qur'an bisa menjadi obat untuk gangguan fisik. Misalnya gangguan psikosomatik.<sup>38</sup> Kitab Tafsir Kementerian Agama Republik Indonesia menerangkan bahwa Allah menurunkan al-Qur'an kepada Muhammad sebagai obat dari penyakit hati, yaitu kesyirikan, kekafiran, dan kemunafikan. Al-Qur'an juga merupakan rahmat bagi kaum Muslimin karena memberi petunjuk kepada mereka, sehingga mereka masuk surga dan terhindar dari azab Allah.<sup>39</sup> Kitab tafsir *Ibnu Qoyyim*

<sup>37</sup> Sultān Muṭṭlaq Al-`Āzami, "Āyāt Al-Shifā' Fil-Qur'ān Al-Karīm," *Majallat Kulliyah al-Dirāsāt al-Islāmiyyah* 37, no. 129 (2020): 395–440.

<sup>38</sup> Ibrahim, Mohd Shah, and Mohd, "Concept of Shifa' in Al-Qur'an: Islamic Medicine A pproach in Healing Physical Disorder." h. 8–9.

<sup>39</sup> Kementerian Negara Republik Indonesia, *Al-Qur'an Dan Tafsirnya Jilid V* (Jakarta: Widya Cahaya, 2010). h. 531

menerangkan bahwa al-Qur'an merupakan obat penawar bagi hati dari penyakit kebodohan, keragu – raguan dan kesangsian. Ibnu Qoyyim membatasi makna *shifa'* pada aspek spiritual bukan penyembuhan fisik. Allah tidak menurunkan dari langit penawar yang lebih umum, lebih bermanfaat, lebih agung dan lebih mujarab untuk mengenyahkan penyakit selain dari al-Qur'an.<sup>40</sup> Menurut Ibnu Taimiyyah al-Qur'an adalah penyembuh bagi penyakit hati yang berada di dalam dada dan bagi orang yang dalam hatinya ada penyakit keraguan dan syahwat. Al-Qur'an juga merupakan penyembuh dari penyakit yang mendorong kepada kehendak – kehendak buruk. Dengan al-Qur'an, hati dan kehendak menjadi sehat serta kembali kepada fitrahnya sebagaimana kembalinya badan pada keadaan yang semula, yaitu nilai – nilai keimanan dan al-Qur'an yang membawanya kepada kesucian dan menolongnya untuk melakukan perbuatan baik.<sup>41</sup> Dalam kitab tafsir *Ibnu Katsir* menerangkan bahwa tidak ada yang menunjukkan bahwa *shifa'* memiliki penyembuhan fisik.<sup>42</sup> Dalam kitab tafsir *Ma'alim al-Tanzil* karya al-Baghawi menerangkan bahwa makna *shifa'* hanya menekankan aspek mental spiritual tidak ada penyembuhan fisik.<sup>43</sup> Dalam kitab tafsir *Taysir al-Karim al-Rahman fi Tafsir Kalamil-Mannan* karya Abdur-Rahman bin Nasir As-Sa'di menerangkan bahwa makna *shifa'* berarti memberikan peran sekunder umum dalam penyembuhan fisik.<sup>44</sup> Dalam kitab tafsir *Ruh al-Ma'ani*, al-Alusi mengambil posisi netral terhadap makna *shifa'* sekalipun cenderung lebih mengutamakan aspek ruhani dari pada pengobatan fisik.<sup>45</sup> Dalam kitab tafsir *Fi Zhilal al-Qur'an*, Sayyid Quthb menerangkan bahwa *shifa'* tidak melibatkan penyembuhan fisik.<sup>46</sup> Dalam kitab tafsir Tabari menyajikan pandangan umum tentang *shifa'* dalam istilah spiritual, tetapi tidak ada yang mengatakan tentang penyembuhan atau pengobatan fisik. Dalam kitab Tafsir *Ath-Thabari*, Tabari menyajikan pandangan umum tentang *shifa'* dalam istilah spiritual, tetapi tidak ada yang

---

<sup>40</sup> Ibnu Qoyyim Al-Jauziyyah, *Tafsir Ibnu Qoyyim : Tafsir Ayat - Ayat Pilhan* (Jakarta: Darul Falah, 2000). h. 406

<sup>41</sup> Kholil Lur Rochman, "Terapi Penyakit Hati Menurut Ibn Taimiyah Dalam Perspektif Bimbingan Konseling Islam," *KOMUNIKA: Jurnal Dakwah dan Komunikasi* 3, no. 2 (1970): 195–221.

<sup>42</sup> Ibnu Katsir, *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 5* (Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'i, 2003). h. 206

<sup>43</sup> al-Baghawi, "Ma'alim Al-Tanzil," h.122, <https://quranpedia.net/book/2>.

<sup>44</sup> Abdur-Rahman bin Nasir As-Sa'di, *Taysir Al-Karim Al-Rahman Fi Tafsir Kalamil-Mannan* (Beirut: Resalah, 2003).h. 464

<sup>45</sup> Shihab al-Din al- Alusi, *Ruh Al-Ma'ani* (Dar al-Fikr, 1987).

<sup>46</sup> Sayyid Quthb, *Fi Zhilalil Qur'an* (Jakarta: Gema Insani, 2012). h. 285-

mengatakan tentang penyembuhan atau pengobatan fisik.<sup>47</sup> Dalam kitab tafsir *al-Muyassar* menerangkan bahwa ayat – ayat al-Qur'an diturunkan untuk menyembuhkan penyakit hati seperti keraguan, kemunafikan, dan kebodohan.<sup>48</sup>

Kata *shifa'* pada surah Fussilat (41) ayat 44, dalam kitab tafsir *Jami' al-Bayan* menerangkan bahwa al-Qur'an obat untuk gangguan seperti kebodohan bagi orang-orang beriman. Kitab tafsir *al-Kashshāf* menerangkan bahwa “هو” mengacu pada al-Qur'an sebagai petunjuk bagi orang beriman ke jalan yang benar dan penyembuh di dalam dada (gangguan spiritual) seperti perasaan ragu dan prasangka. Kitab tafsir *al-Muḥarar al-Wajīz fī Tafsīr al-Kitāb al-'Azīz* menerangkan bahwa al-Qur'an sebagai petunjuk dan obat khusus bagi para mukmin yang selalu mencari kebenaran sedangkan orang – orang kafir yang digambarkan buta. Kitab tafsir *Mafūtih al-Gayb* menerangkan sebagai jawaban untuk orang yang mengingkari seperti dalam QS. Isra' (17) ayat 46 sedangkan orang yang mendustakan, mereka hidup dalam ketulian dan kebutaan dari petunjuk Allah. Kitab tafsir *al-Qur'an al-'Azim* menerangkan ayat ini ditafsirkan seperti dalam surah Yunus (10) ayat 57 dan surah al-Isra' (17) ayat 82. Kitab tafsir *al-Tahrir wa al-Tanwir* menerangkan bahwa al-Qur'an memberi jawaban bagi orang yang mengingkari di antara manusia seperti dalam surah al-Isra' (17) ayat 46. Al-Qur'an merupakan peringatan dari Allah dan merupakan kitab yang harus diyakini karena memiliki petunjuk dan obat. Orang mukmin yang berkomitmen pada perintah Allah seperti dalam al-Qur'an, Allah akan membimbing mereka (termasuk menyembuhkan jika sakit) tetapi tidak untuk orang – orang kafir. Kitab tafsir *al-Marāghī* menerangkan sebagai jawaban atas orang – orang yang mengingkari seperti dalam surat surah al-Isra' (17) ayat 46. Al-Qur'an merupakan wahyu Allah, bagi semua mukmin, al-Qur'an merupakan kebenaran dan juga sebagai obat untuk gangguan spiritual seperti keraguan dan kecurigaan. Kitab tafsir *H Zilāl al-Qur'an* menerangkan bahwa al-Qur'an merupakan obat mujarab dan petunjuk bagi mereka yang berusaha memahami maknanya terutama orang-orang yang beriman sedangkan orang kafir tidak akan mengerti al-Qur'an karena buta dan tuli. Kitab tafsir *al-Azhar* menerangkan bahwa al-Qur'an merupakan obat bagi mukmin,

---

<sup>47</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 16* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 877-879

<sup>48</sup> Majma' al-Malik Fahd li Ṭibā'at al-Muṣḥaf Al-Sharīf, “Al-Tafsir Al-Muyassar,” 2012, h. 2111.



sedangkan orang kafir tidak mendapatkan apapun dari al-Qur'an karena mereka tuli dan buta.<sup>49</sup>

Kata *shifa'* pada surah Yunus (10) ayat 57, dalam kitab Tafsir *Jami' al-Bayan* menerangkan bahwa شفاء mengacu pada al-Qur'an secara umum. Allah menurunkan al-Qur'an merupakan obat kebodohan dan penyembuh gangguan akibat ulah manusia. Kitab tafsir *al-Kashshāf* menerangkan al-Qur'an merupakan obat untuk penyakit spiritual seperti perbuatan keji dan Al-Qur'an juga bertindak sebagai obat mujarab untuk mencegah kesesatan. Kitab tafsir *al-Muḥarar al-Wajīz fī Tafsīr al-Kitāb al-'Azīz* menerangkan bahwa al-Qur'an adalah peringatan besar (موعظة), obat (شفاء), bimbingan (هدى) dan rahmat Allah (رحمة) untuk seluruh manusia. Al-Qur'an juga merupakan pengingat dan obat untuk semua manusia namun al-Qur'an memberi petunjuk hanya untuk orang mukmin berdasarkan ayat berikutnya dalam bab yang sama. Kitab tafsir *Mafūtiḥ al-Gayb* menerangkan bahwa al-Qur'an memiliki empat ciri هدى, شفاء, موعظة, dan رحم. Kata “شفاء” bisa bermakna bahwa al-Qur'an sebagai kumpulan obat dengan untuk mengobati permasalahan dan Muhammad SAW diibaratkan sebagai seorang dokter yang menyelesaikan permasalahan tersebut. Kitab Tafsir *al-Qur'an al-'Azim* menerangkan bahwa al-Qur'an sebagai obat bagi gangguan rohani seperti ragu – ragu, nifaq, syirik, perbuatan buruk dan kesesatan iman. Al-Qur'an obat untuk penyakit tertentu. Kitab tafsir *al-Tahrir wa al-Tanwir* menerangkan bahwa شفاء: secara eksplisit menghilangkan gangguan pada umumnya, secara implisit menghilangkan keragu – ragan iman di kalangan mukmin. شفاء artinya suatu keadaan seseorang yang menderita suatu kelainan, kemudian berobat ke dokter. Dokter akan melayani melalui pengobatan penyakitnya dan juga menyarankan kepadanya cara yang benar untuk tetap sehat dan memastikan penyakitnya tidak kambuh.<sup>50</sup> Kitab tafsir *al-Maraghī* menerangkan bahwa al-Qur'an obat bagi gangguan spiritual seperti syirik dan nifaq, sehingga mampu melindungi manusia dari rasa ragu dalam keimanan, permusuhan, kekejaman dan pengingkaran terhadap kebenaran dan kebaikan. Kitab tafsir *H Zilāl al-Qur'an* menerangkan bahwa al-Qur'an tidak hanya sebagai pengetahuan tetapi juga obat untuk gangguan spiritual seperti takhayul, keraguan, kejahatan, dan kecemasan dan memberikan efek penyembuhan berupa ketenangan. Kitab tafsir *al-Azhar* menerangkan bahwa al-Qur'an obat segala

<sup>49</sup> Ibrahim, Mohd Shah, and Mohd, “Concept of Shifa>’ in Al-Qur’an: Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder.” h. 10–11.

<sup>50</sup> Muḥammad al-Ṭāhir Ibn ‘Āshūr, *Tafsīr Al-Tahrīr Wa-Al-Tanwīr* vol. 15 (Amman: Dār al-Faṭḥ lil-Dirāsāt wa-al-Nashr, 2014). h. 188-90

gangguan yang ada pada dada (hati) seperti dungu, curiga, ragu – ragu, munafik, benci, putus asa, bingung, fikiran buruk, dan kedengkian. Hati mengacu pada pikiran, karakter, pengetahuan dan perasaan. Al-Qur'an juga memberikan penjelasan secara terperinci terhadap gangguan spiritual yang berat yang dapat menyebabkan gangguan fisik pada manusia seperti sesak napas, tekanan darah tinggi, diabetes dan sebagainya. Jika dibiarkan, dapat menjadi lebih berat dan dapat menghancurkan hidup manusia.<sup>51</sup> Dalam kitab tafsir *al-Manār* karya Muhammad Rashid Rida, meskipun mengemukakan argumen beberapa mufasssirin tentang aspek fisik dari makna *shifa'*, namun kitab tafsir *al-Manār* menekankan sifat penyembuhan secara spiritual (bukan badani). Konsep penyembuhan spiritual atau kita kenal dengan istilah *ruqyah*, dalam kitab tafsir *al-Manār* mensyaratkan *ruqyah* dilakukan oleh dan untuk *Mukmin* yang shalih.<sup>52</sup> Dalam kitab tafsir *Fath al-Qadīr* karya Muhammad bin `Alī al-Shaukānī mengambil sikap netral, merujuk pada dua perbedaan pandangan ulama/ mufasssir dalam pemaknaan *shifa'*.<sup>53</sup>

Kata *shifa'* pada surah an-Nahl (16) ayat 69, dalam kitab tafsir *Jami' al-Bayan* menerangkan bahwa شفاء mengacu pada dua sumber, (1) al-Qur'an, (2) madu. Tabari memilih pendapat kedua (2) seperti yang juga disebutkan oleh Qatadah. Kitab tafsir *al-Kashshāf* menerangkan bahwa fungsi madu dengan berbagai macam warna seperti putih, hitam, kuning dan merah sebagai obat penyakit tertentu. Madu adalah obat yang sering digunakan di kalangan dokter tetapi tidak semua penyakit dapat menggunakan madu sebagai obat. Kitab tafsir *al-Muḥarar al-Wajīz fi Tafsīr al-Kitāb al-‘Azīz* menerangkan bahwa mayoritas ulama mengatakan bahwa madu tidak menyembuhkan semua penyakit, tetapi mampu menyembuhkan penyakit tertentu sebagaimana disebutkan dalam kitab hadis shahih Bukhori no. 5252, Nabi Muhammad meminta sahabatnya untuk minum madu karena sakit perutnya.<sup>54</sup> Kitab tafsir *Mafātih al-Gayb* menerangkan tentang tiga ciri madu seperti ayat ini: (1) dalam bentuk cair (minum) (2) berbagai warna: merah,

<sup>51</sup> Ibrahim, Mohd Shah, and Mohd, "Concept of Shifa>' in Al-Qur'an: Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder." h. 6–7.

<sup>52</sup> Rashid Rida, "Al-Manār," n.d., <https://quranpedia.net/surah/1/10/book/27791>.

<sup>53</sup> Muḥammad Ibn `Alī al-Shaukānī, *Fath Al-Qadīr Vol 3* (al-Manṣūrah: Dār al-Wafā, 1418). h. 300-301.

<sup>54</sup> Hadis ini disebutkan dalam kitab shohih Bukhari dan merupakan hadis shohih yang diriwayatkan oleh Ayyasy bin Al Walid dari 'Abdul A'laa bin 'Abdul A'laa dari Sa'ad bin Abi 'Urubah Mihran dari Qatadah bin Da'amah bin Qatadah dari ali bin Daud dari Sa'ad bin Malik bin Sinan bin 'Ubaid

putih, kuning dan hitam, (3) sebagai penyembuh untuk menyembuhkan penyakit. Pada ciri yang ketiga, ada dua pandangan: (1) madu sebagai obat untuk gangguan tertentu pada manusia (2) al-Qur'an adalah obat atau penyembuh gangguan manusia. Kitab tafsir *al-Qur'an al-'Azim* menerangkan bahwa شفاء menyebutkan madu sebagai obat penyakit tertentu yang dihasilkan dari air liur lebah dengan berbagai warna. Kitab tafsir *al-Tahrir wa al-Tanwir* menerangkan bahwa Allah telah menciptakan madu dengan banyak khasiat sebagai obat penyakit tertentu. Jika madu dikonsumsi oleh pasien, insya Allah sembuh namun tidak semua gangguan dapat disembuhkan dengan madu karena setiap penyakit memiliki cara pengobatan yang berbeda. Berdasarkan hadits riwayat Abi Saïd al-Khudri, kata شفاء sebagaimana disebutkan dalam al-Qur'an mengacu pada madu dan dapat digunakan sebagai obat. Kitab tafsir *al-Maraghi* menerangkan tentang penjelasan secara terperinci mengenai kelebihan lebah madu. Dalam kitab hadis shahih Bukhori no. 5248, Nabi Muhammad SAW menyebutkan tiga cara untuk mengobati penyakit melalui bekam, minum madu dan kai', namun dilarang berobat dengan kai'.<sup>55</sup> Abdul Aziz Ismail Bashan menyatakan dalam bukunya *al-Islam wal Tibbul Hadis* bahwa madu mengandung 25 – 40% Glukosa, 30 – 45% Fruktosa dan 15 – 25% air. Kitab tafsir *H Zilāl al-Qur'an* menerangkan tentang madu yang dihasilkan oleh lebah yang diciptakan oleh Allah SWT sedangkan شفاء mengacu pada madu sebagai obat untuk penyakit tertentu. Kitab tafsir *al-Azhar* menerangkan tentang Madu berasal dari liur lebah berkhasiat sebagai obat dari penyakit dan madu adalah sumber daya alam yang diakui oleh para pengobat, tabib, dokter modern sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai penyakit.<sup>56</sup>

Kata *shifa'* pada surah at-Taubah (9) ayat 14, dalam kitab tafsir *Jami' al-Bayan* menerangkan bahwa شفاء bermakna Allah dan Rasulnya yang menyembuhkan gangguan di dada orang mukmin dari penyakit hati akibat peperangan terhadap orang musyrikin dalam kisah Bani Khuza'ah. Kitab tafsir *al-Kashshāf* menerangkan tentang sebab turunnya ayat dalam kisah Bani Khuza'ah dan Nabi Muhammad SAW memberikan kabar gembira sebagai obat untuk orang-orang beriman. Kitab tafsir *al-Muḥarar al-Wajīz fī Tafīr al-Kitāb al-'Azīz* menerangkan bahwa ayat tersebut secara khusus merujuk pada mukmin dan Allah menunjukkan jalan yang benar.

---

<sup>55</sup> Hadis ini disebutkan dalam kitab shohih Bukhari dan merupakan hadis shohih yang diriwayatkan oleh Al Husain bin Muhammad bin syu'bah dari Ahmad bin Mani' bin Abdur Rahman dari Marwan bi Syuja' dari Salim bin 'Ajlan dari Sa'id bin Jubair bin Hisyam dari Abdullah bin 'Abbas bin 'Abdul Muthalim bin Hasyam

<sup>56</sup> Ibrahim, Mohd Shah, and Mohd, "Concept of Shifa' in Al-Qur'an: Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder." h. 7–8.

Ayat ini berhubungan dengan kisah Bani Khuza'ah.<sup>57</sup> Kitab tafsir *Mafūtih al-Gayb* menerangkan tentang Tiga ringkasan ayat ini: (1) ayat ini terkait dengan fathul Makkah (pembebasan kota Mekah) (2) ayat ini adalah bukti dari sebuah keajaiban (mukjizat) bahwa Allah memberikan kabar gembira kepada para mukmin (3) ayat ini menunjukkan bahwa orang mukmin di antara para sahabat nabi, hatinya telah disembuhkan oleh Allah dari rasa marah dan kecewa setelah perang. Ayat ini berhubungan dengan kisah Bani Khuza'ah. Kitab tafsir *al-Qur'an al-'Azim* menerangkan tentang perintah Allah untuk berperang melawan musuh – musuh mereka. Kalimat “يشفى قوم المؤمنين” mengacu pada kisah Bani Khuza'ah, seperti yang disebutkan oleh Abu Asy Syaikh, Ikrimah dan As-Suddi. Kitab tafsir *al-Tahrir wa al-Tanwir* menerangkan bahwa Allah telah menganugerahkan kepada orang mukmin yang memerangi musuh Islam dengan meninggikan martabat mereka dan menghinakan orang – orang musyrikin dan Allah memberikan kekuatan dan obat untuk menyembuhkan hati mereka setelah perang. Ayat ini juga dikaitkan dengan kisah Bani Khuza'ah. Kitab tafsir *al-Maraghi* menerangkan bahwa membunuh musuh, menghina, menaklukkan dan penuh amarah dalam perang akan menimbulkan kondisi buruk bagi mukmin dan makna شفاء mengacu pada tindakan Allah yang menyembuhkan masalah spiritual seperti kisah bani Khuza'ah. Kitab tafsir *H Zilāl al-Qur'an* menerangkan kata “يشفى” memiliki makna bahwa Allah menganugerahkan kepada sahabat nabi dengan menyembuhkan mereka dari kondisi psikis yang buruk akibat perang dan Allah juga menganugrahkan kemenangan bagi orang mukmin dalam perang itu. Kitab tafsir *al-Azhar* menerangkan tentang kisah pengkhianatan Quraisy dalam wasiat Hudaibiyah (seperti kisah Bani Khuza'ah) dan Allah menyembuhkan frustrasi dan stres di antara mukmin karena pengkhianatan dengan memberikan kemenangan sebagai obat kekecewaan mereka.<sup>58</sup>

---

<sup>57</sup> Berdasarkan buku *Asbabun nuzul* (sebab – sebab turunnya ayat al-Qur'an) karangan Imam As suyuthi, diriwayatkan oleh Abu Asy Syaikh dari Qatadah bahwa beliau berkata “bahwa ayat ini turun tentang suku Khuza'ah ketika mereka membunuh orang – orang dari Bani Bakr di kota Makkah.” beliau juga meriwayatkan dari Ikrimah bahwasannya beliau berkata “ayat ini turun pada suku Khuza'ah” dan beliau juga meriwayatkan dari As Suddi bahwa ayat ini “serta melegakan hati orang beriman” maksudnya adalah suku Khuza'ah yang merupakan sekutu Nabi Muhammad SAW, Allah menyenangkan hati mereka dengan membalaskan dendam terhadap Bani Bakr. Sedangkan berdasarkan tafsir Ibnu Katsir dan Qurtubi menerangkan bahwa mereka adalah orang kafir Makkah yang memutuskan perjanjian dan membantu Bani Bakr untuk melawan suku Khuza'ah. Ada yang berpendapat “orang – orang kafir mulai memerangi kalian pada hari badar”

<sup>58</sup> Ibrahim, Mohd Shah, and Mohd, “Concept of Shifa>’ in Al-Qur'an: Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder.”h. 5–6

Kata *shifa'* pada surah as-Syu'ara' (26) ayat 80, dalam kitab tafsir *Jami' al-Bayan* menerangkan bahwa Allah telah menciptakan obat yang dapat melepaskan derita dan beban hidup manusia. Kitab tafsir *al-Kashshāf* menerangkan tentang makna فهو يشفين adalah ungkapan Nabi Ibrahim yang bermunajat kepada Allah SWT yang menyembuhkannya jika dia menghadapi penyakit. Hal ini merupakan adab wajib mukmin ketika berdoa kepada Allah Yang Maha Kuasa untuk menyembuhkan penyakit dan Dia juga penciptanya. Kitab tafsir *al-Muḥarar al-Wajīz fī Tafsīr al-Kitāb al-‘Azīz* menceritakan tentang kisah Nabi Ibrahim yang berdoa kepada Allah untuk menyembuhkannya jika dia jatuh sakit. Sebagai seorang hamba Allah yang ditimpa penyakit, hendaknya berobat kepada Allah Yang Maha Penyembuh. Kitab tafsir *Mafūtih al-Gayb* menceritakan tentang Nabi Ibrahim yang telah menunjukkan cara berdoa yang benar sebagai hamba Allah. Kitab tafsir *al-Qur'an al-‘Azīm* menerangkan bahwa Allah adalah satu – satunya penyembuh untuk semua penyakit seperti yang disebutkan oleh Nabi Ibrahim dalam ayat ini. Kitab tafsir *al-Tahrir wa al-Tanwir* menerangkan bahwa Ayat ini menunjukkan "pelaku" untuk menyembuhkan penyakit. Nabi Ibrahim menunjukkan cara berdoa kepada Allah, dengan penuh keyakinan bahwa Allah memiliki kekuatan mutlak menyembuhkan dan menciptakan penyakit. Kitab tafsir *al-Maraghi* menyimpulkan kisah Nabi Ibrahim dalam ayat ini sebagai berikut: “Sesungguhnya ketika saya terkena penyakit, saya tidak dapat menyembuhkannya sendiri kecuali Allah SWT. Karena Allah mampu menciptakan penyebab dari kondisi itu”. Kitab tafsir *H Zilā' al-Qur'an* menrangkan bahwa Allah memelihara Nabi Ibrahim dalam kondisi sehat dan sakit dan Nabi Ibrahim telah menunjukkan sikap dengan tidak menyatakan rasa sakit dari Allah meskipun dia mengetahui rasa sakit dan kesehatan merupakan kehendak Allah. Kitab tafsir *al-Azhar* merujuk kepada pelaku kesembuhan yaitu Allah SWT. Ayat ini menyebutkan tentang cara Nabi Ibrahim mencari kesembuhan dari Allah jika jatuh sakit dengan cara menunjukkan kekuasaan Allah SWT yang mutlak.<sup>59</sup>

Secara garis besar kata *shifa'* didalam 6 ayat al-Qur'an dari beberapa kitab tafsir didapatkan kesimpulan bahwa makna *shifa'* bisa sebagai obat psikis dan bisa sebagai obat fisik. Selain dijelaskan di dalam al-Qur'an, penyembuhan dengan pembacaan ayat al-Qur'an juga dikisahkan dari sahabat nabi yang menyembuhkan kepala suku yang terkena sengatan binatang berbisa dengan menggunakan bacaan surah al-Fatihah dan diadukan kepada Nabi

---

<sup>59</sup> Ibrahim, Mohd Shah, and Mohd, "Concept of Shifa' in Al-Qur'an: Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder."h. 9–10.

Muhammad SAW. Kisah ini terdapat dalam kitab hadis Bukhari no. 5308.<sup>60</sup>

Dari penjelasan diatas diyakini bahwa pembacaan ayat suci di dalam al-Qur'an khususnya al-Fatihah diyakini mampu bertindak sebagai media penyembuhan. Bagi seorang muslim membaca surah Al fatihah sering dilakukan, setidaknya membaca Al Fatihah dalam sholat. Jadi seharusnya seorang muslim yang rajin membaca al-Qur'an bisa terhindar dari penyakit,<sup>61</sup> namun perlu juga diperhatikan bahwa kesehatan juga dipengaruhi oleh lingkungan dan pola hidup dari masing masing individu, ditambah lagi pada hakekatnya yang menyembuhkan adalah Allah.<sup>62</sup> Sebagaimana disebutkan dalam surah as-Syu'ara' (26) ayat 80 dan surah al-An'am (6) ayat 17.

## H. Tasbihnya Makhluk

Penyakit yang menyerang manusia cukup beragam dari penyakit *degeneratif*, penyakit bawaan sampai penyakit infeksi. Seperti kita ketahui, di masyarakat masih banyak terjadi penyakit yang disebabkan karena faktor infeksi dimana penyebab penyakit ini karena infeksi makhluk hidup lainnya seperti virus, bakteri, jamur dan parasit. Penyakit ini jangan dipandang remeh, karena penyakit ini mudah menular melalui banyak media, baik udara, *droplet*, cairan tubuh dll.<sup>63</sup> Makhluk hidup penyebab infeksi ini merupakan makhluk ciptaan Allah yang dapat tumbuh, bergerak dan berkembang biak atas izin Allah, bahkan terjadinya penularan penyakitpun atas izin Allah sesuai dengan kitab hadis yang diriwayatkan oleh Bukhari No. 5330.<sup>64</sup>

---

<sup>60</sup> Abu Abdullah Muhammad bin Ismail Al Bukhari, *Terjemahan Kitab Shahih Al Bukhari*, ed. Tim Pustaka As Sunnah, 1st ed. (Jakarta: Pustaka As Sunnah Jakarta, 2010).

<sup>61</sup> Yusuff et al., "The Healer of All Diseases in Al-Quran: A Review."

<sup>62</sup> Mohammad Ateeq, Shazia Jehan, and Riffat Mehmmod, "Faith Healing : Modern Health Care," *The Professional Medical Journal* 21, no. 2 (2014): 295–301.

<sup>63</sup> Wolfgang Ahrens and Iris Pigeot, eds., "Infectious Disease Epidemiology," in *Handbook of Epidemiology* (New York, NY: Springer New York, 2014).

<sup>64</sup> Hadis ini disebutkan dalam kitab shohih Bukhari dan merupakan hadis shohih yang diriwayatkan oleh Al hakam bib Nafi' dari Syu'aib bin Abi Hamzah Dinar dari Muhammad bin Muslim bin 'Ubaidilah bin 'Abdullah bin Syihab dari Abdullah bin 'Abdur Rahman bin 'Auf dari Abdur Rahman bin Shakh.

صحيح البخارى ٥٣٣٠: حَدَّثَنَا أَبُو الْيَمَانِ أَخْبَرَنَا شُعَيْبٌ عَنِ الزُّهْرِيِّ قَالَ حَدَّثَنِي أَبُو سَلَمَةَ بْنُ عَبْدِ الرَّحْمَنِ أَنَّ أَبَا هُرَيْرَةَ قَالَ سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ لَا عَدْوَى قَالَ أَبُو سَلَمَةَ بْنُ عَبْدِ الرَّحْمَنِ سَمِعْتُ أَبَا هُرَيْرَةَ عَنِ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ لَا تُورِدُوا الْمُمْرِضَ عَلَى الْمُصْحِحِّ وَعَنِ الزُّهْرِيِّ قَالَ أَخْبَرَنِي سِنَانُ بْنُ أَبِي سِنَانَ الدُّؤَلِيُّ أَنَّ أَبَا هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ إِنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ لَا عَدْوَى فَقَامَ أَعْرَابِيٌّ فَقَالَ أَرَأَيْتَ الْإِبِلَ تَكُونُ فِي الرِّمَالِ أَمْثَالَ الظِّبَاءِ فَيَأْتِيهَا الْبُعِيرُ الْأَجْرُبُ فَتَجْرُبُ قَالَ النَّبِيُّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَمَنْ أَعْدَى الْأَوَّلَ

*Shahih Bukhari 5330: Telah menceritakan kepada kami Abu Al Yaman telah mengabarkan kepada kami Syu'aib dari Az Zuhri dia berkata: telah menceritakan kepadaku Abu Salamah bin Abdurrahman bahwa Abu Hurairah berkata: saya mendengar Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda: "Tidak ada 'adwa (keyakinan adanya penularan penyakit)." Abu Salamah bin Abdurrahman berkata: saya mendengar Abu Hurairah dari Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam beliau bersabda: "Janganlah kalian mencampurkan antara yang sakit dengan yang sehat." Dan dari Az Zuhri dia berkata: telah mengabarkan kepadaku Sinan bin Abu Sinan Ad Du'ali bahwa Abu Hurairah radliallahu 'anhu berkata: sesungguhnya Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda: "Tidak ada 'adwa (keyakinan adanya penularan penyakit) " maka seorang Arab badui berdiri dan berkata: "Lalu bagaimana dengan unta yang ada di padang pasir; seakan-akan (bersih) bagaimana gerombolan kijang lalu datang padanya unta berkudis dan bercampur baur dengannya sehingga ia menularinya?" Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda: "Lalu siapakah yang menulari yang pertama."*

Hal ini terjadi karena semua makhluk bertasbih dan tunduk kepada Allah. seperti yang disebutkan dalam surah al-Hadid (57) ayat 1

سَبَّحَ لِلَّهِ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَالْأَرْضِ وَهُوَ الْعَزِيزُ الْحَكِيمُ

*"Semua yang berada di langit dan yang berada di bumi bertasbih kepada Allah (menyatakan kebesaran Allah). Dan Dialah Yang Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana."*

surah al-Jumu'ah (62) ayat 1

يُسَبِّحُ لِلَّهِ مَا فِي السَّمَاوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ الْمَلِكُ الْقُدُّوسُ الْعَزِيزُ الْحَكِيمُ

*"Senantiasa bertasbih kepada Allah apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi. Raja, Yang Maha Suci, Yang Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana."*

dan surah al-Isra' (17) ayat 44

تُسَبِّحُ لَهُ السَّمَوَاتُ السَّبْعُ وَالْأَرْضُ وَمَنْ فِيهِنَّ وَإِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا يُسَبِّحُ بِحَمْدِهِ وَلَكِنْ لَا تَفْقَهُونَ تَسْبِيحَهُمْ إِنََّّهُ كَانَ خَلِيمًا غَفُورًا

“Langit yang tujuh, bumi dan semua yang ada di dalamnya bertasbih kepada Allah. Dan tak ada suatupun melainkan bertasbih dengan memujinya, tetapi kamu sekalian tidak mengerti tasbih mereka. Sesungguhnya Dia adalah Maha Penyantun lagi Maha Pengampun.”

Kata tasbih di dalam al-Qur'an disebutkan sebanyak 92 kali, baik dalam bentuk fi'il mādhi, fi'il mudhāri', fi'il amr, ataupun dalam bentuk mashdar.<sup>65</sup> Dalam kitab tafsir *al-Misbah* menerangkan kata *sabbaha* dalam surah al-Hadid (57) ayat 1 berasal dari kata *sabaha* yang berarti menjauh. Hal ini digambarkan sebagai seseorang yang berenang, karena pada hakikatnya dengan berenang itu ia menjauh dari posisi semula. Bertasbih dalam pengertian agama berarti menjauhkan Allah dari segala sifat kekurangan, kejelekan bahkan ketidaksempurnaan.<sup>66</sup> Begitu pula kata tasbih dalam surah al-Jumu'ah (62) ayat 1 berasal dari kata *sabbaha* yang mengandung makna kemantapan dan membuktikan semua makhluk bertasbih mensucikannya secara terus menerus, semua tunduk dan patuh mengikuti ketetapanNya karena Dialah yang maha kuasa terhadap alam semesta.<sup>67</sup> Dalam kitab tafsir *al-Azhar* menerangkan bahwa bertasbih dalam surah al-Isra' (17) ayat 44 berarti tunduk akan perintahNya, melaksanakan apa yang dikehendakiNya baik dengan lisan, perbuatan ataupun dengan bukti kepatuhan. Segala sesuatu yang berada di langit dan bumi semuanya bertasbih, binatang, tumbuhan, gunung dan lautan bertasbih.<sup>68</sup> Sedangkan dalam kitab tafsir *ath-Thabari* menerangkan makna tasbih dalam surah al-Hadid (57) ayat 1 adalah semua makhluk yang ada di langit dan bumi bertasbih kepada Allah sebagai bentuk pengagungan terhadapNya, tunduk dan taat kepadaNya.<sup>69</sup>

Beberapa ulama memandang makna tasbih berdasarkan makna kata di dalam Al-Qur'an, diantaranya tasbih bermakna sholat, hal ini disebutkan di dalam surah Ta Ha (20) ayat 130

<sup>65</sup> Muhammad Fuad Abdul Baqi, *Al-Mu'jam Al-Mufahras Li Alfāzh Al-Qur'an Al-Karim*, 1st ed. (Damaskus: Dār al-Basyāir, 2012).

<sup>66</sup> M. Quraish Shihab, *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 14* (Jakarta: Lentera Hati, 2002). h. 5

<sup>67</sup> Shihab, *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 14*. h. 217–218.

<sup>68</sup> Hamka, *Tafsir Al Azhar Jilid 6*, 4th ed. (Singapura: Pustaka Nasional, 2001). h. 4063–4064.

<sup>69</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 24* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 643–644.



فَأَصْبِرْ عَلَىٰ مَا يَقُولُونَ وَسَبِّحْ بِحَمْدِ رَبِّكَ قَبْلَ طُلُوعِ الشَّمْسِ وَقَبْلَ غُرُوبِهَا وَمِنْ آنَاءِ اللَّيْلِ فَسَبِّحْ وَأَطْرَافَ النَّهَارِ لَعَلَّكَ تَرْضَىٰ

“Maka sabarlah kamu atas apa yang mereka katakan, dan bertasbihlah dengan memuji Tuhanmu, sebelum terbit matahari dan sebelum terbenamnya dan bertasbih pulalah pada waktu-waktu di malam hari dan pada waktu-waktu di siang hari, supaya kamu merasa senang”

dan surah ar-Rum (30) ayat 17 – 18.

فَسُبْحَانَ اللَّهِ حِينَ تُمْسُونَ وَحِينَ تُصْبِحُونَ ﴿١٧﴾ وَلَهُ الْحَمْدُ فِي السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَعَشِيًّا وَحِينَ تُظْهِرُونَ

“Maka bertasbihlah kepada Allah di waktu kamu berada di petang hari dan waktu kamu berada di waktu subuh, ﴿١٧﴾ dan bagi-Nya-lah segala puji di langit dan di bumi dan di waktu kamu berada pada petang hari dan di waktu kamu berada di waktu Zuhur.”

Kitab tafsir *al-Misbah* menerangkan tentang perintah bertasbih, mensucikan Allah baik dengan hati, lisan dan perbuatan, namun ada sebagian ulama memahami perintah untuk melaksanakan sholat, karena sholat mengandung tasbih, tahlil dan tahmid. Dengan menjadikan tasbih atau sholat dapat menghadapi segala kesulitan yang dihadapi dan memberikan rasa tenang dalam jiwa.<sup>70</sup> Kitab tafsir *ath-Thabari* menerangkan bahwa tasbih bermakna sholat dengan aturan waktunya yaitu subuh, zuhur, asar, maghrib dan isya.<sup>71</sup> Tasbih bermakna zikir disebutkan di dalam surah Maryam (19) ayat 11.

فَخَرَجَ عَلَىٰ قَوْمِهِ مِنَ الْمِحْرَابِ فَأَوْحَىٰ إِلَيْهِمْ أَن سَبِّحُوا بُكْرَةً وَعَشِيًّا

“Maka ia keluar dari mihrab menuju kaumnya, lalu ia memberi isyarat kepada mereka; hendaklah kamu bertasbih di waktu pagi dan petang.”

Adapun makna tasbih dalam ayat ini berdasarkan Kitab tafsir *ath-Thabari* adalah zikir, dimana dikisahkan Nabi Zakariya yang keluar dari mihrabnya dan memberi peringatan kepada kaumnya untuk berzikir kepada Allah. Namun ayat tersebut bisa juga berarti perintah sholat.<sup>72</sup> Tasbih bermakna doa disebutkan di surah Yunus (10) ayat 10.

<sup>70</sup> M. Quraish Shihab, *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 8* (Jakarta: Lentera Hati, 2002). h. 399–400.

<sup>71</sup> Abu Jafar Muhammad bin Jarir Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 17* (Jakarta: Pustaka Azzam, 2009). h. 1028–1032.

<sup>72</sup> Ath-Thabari, *Tafsir Ath Thabari Jilid 17*. h. 478

دَعْوَتُهُمْ فِيهَا سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ وَتَحِيَّتُهُمْ فِيهَا سَلَامٌ وَعَآخِرُ دَعْوَتِهِمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

*"Do'a mereka di dalamnya ialah: "Subhanakallahumma", dan salam penghormatan mereka ialah: "Salam". Dan penutup doa mereka ialah: "Alhamdulillah Rabbil 'alamin"."*

Kitab tafsir *al-Misbah* menerangkan makna doa sebagai bentuk ibadah dan tanda syukur kepada Allah dengan mengucapkan tasbih, salam dan tahmid.<sup>73</sup> Tasbih bermakna istisna disebutkan di dalam surah al-Qalam (68) ayat 17 – 29.

إِنَّا بَلَوْنَهُمْ كَمَا بَلَوْنَا أَصْحَابَ الْجَنَّةِ إِذْ أَقْسَمُوا لَيَصْرِمُنَّهَا مُصْبِحِينَ ﴿١٧﴾ وَلَا يَسْتَأْذِنُونَ ﴿١٨﴾ قَطَافٌ عَلَيْهَا طَائِفٌ مِّن رَّبِّكَ وَهُمْ نَائِمُونَ ﴿١٩﴾ فَأَصْبَحَتْ كَالصَّرِيمِ ﴿٢٠﴾ فَتَنَادَوْا مُصْبِحِينَ ﴿٢١﴾ أَنِ اغْدُوا عَلَيَّ حَرْثِكُمْ إِن كُنْتُمْ صَادِقِينَ ﴿٢٢﴾ فَأَنْظِلُوا وَهُمْ تَيَخَفُونَ ﴿٢٣﴾ أَلَا يَدْخُلُهَا الْيَوْمَ عَلَيْكُمْ مَسْكِينٌ ﴿٢٤﴾ وَغَدُوا عَلَيَّ حَرْدٍ قَدِيرِينَ ﴿٢٥﴾ فَلَمَّا رَأَوْهَا قَالُوا إِنَّا لَضَالُونَ ﴿٢٦﴾ بَلْ نَحْنُ مَحْرُومُونَ ﴿٢٧﴾ قَالَ أَوْسَطُهُمْ أَلَمْ أَقُلْ لَكُمْ لَوْلَا تُسَبِّحُونَ ﴿٢٨﴾ قَالُوا سُبْحَانَ رَبِّنَا إِنَّا كُنَّا ظَالِمِينَ

*"Sesungguhnya Kami telah mencobai mereka (musyrikin Mekah) sebagaimana Kami telah mencobai pemilik-pemilik kebun, ketika mereka bersumpah bahwa mereka sungguh-sungguh akan memetik (hasil)nya di pagi hari, dan mereka tidak menyisihkan (hak fakir miskin), lalu kebun itu diliputi malapetaka (yang datang) dari Tuhanmu ketika mereka sedang tidur, maka jadilah kebun itu hitam seperti malam yang gelap gulita. lalu mereka panggil memanggil di pagi hari: "Pergilah diwaktu pagi (ini) ke kebunmu jika kamu hendak memetik buahnya". Maka pergilah mereka saling berbisik-bisik. "Pada hari ini janganlah ada seorang miskinpun masuk ke dalam kebunmu". Dan berangkatlah mereka di pagi hari dengan niat menghalangi (orang-orang miskin) padahal mereka (menolongnya). Tatkala mereka melihat kebun itu, mereka berkata: "Sesungguhnya kita benar-benar orang-orang yang sesat (jalan), bahkan kita dihalangi (dari memperoleh hasilnya)". Berkatalah seorang yang paling baik pikirannya di antara mereka: "Bukankah aku telah mengatakan kepadamu, hendaklah kamu bertasbih (kepada Tuhanmu)?" Mereka mengucapkan: "Maha Suci Tuhan kami, sesungguhnya kami adalah orang-orang yang zalim".*

Istisna bermakna bahwa setiap perbuatan merupakan kehendak Allah, maka seyogyanya mengucapkan kalimat "Insyaa Allah". Kitab tafsir *al-Misbah* menceritakan tentang sikap angkuh dan tamak kafir Quraisy, mereka memastikan dan bersumpah bahwa mereka akan memetik hasil kebunnya di pagi hari, namun

<sup>73</sup> M. Quraish Shihab, *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 6* (Jakarta: Lentera Hati, 2002). h. 27–33.

rencana mereka gagal karena Allah menghanguskan kebun mereka. Hal ini menunjukkan bahwa mereka bukan penentu perbuatannya tapi Allah yang menentukan perbuatan mereka. Ayat diatas sebagai bukti bahwa tekad dan keyakinan yang kuat tetapi Allah berkehendak lain dan memberikan hukuman kepada mereka. Makna istisna dalam kata tasbih bermakna pengagungan kepada Allah dan tidak ada yang dapat memastikan suatu kejadian tanpa kehendak dari Allah<sup>74</sup>

Bila kita perhatikan keterangan beberapa ayat diatas, menunjukkan bahwa makhluk seperti virus, bakteri, jamur dan parasit juga bertasbih, namun mekanisme tasbihnya mereka belum bisa dipahami. Bentuk tasbih yang bisa kita lihat adalah bagaimana semua proses di dalam makhluk hidup tersebut mengikuti aturan dari Allah, bagaimana proses pembelahannya, transport makanan ke dalam sel, bagaimana mekanisme kematiannya dan hal lain yang berhubungan dengan kehidupan makhluk hidup tersebut.<sup>75</sup> Namun banyak sekali mekanisme yang lain yang belum diketahui, sebagai contoh kapan permulaan DNA membelah,<sup>76</sup> bagaimana kombinasi penyusunan atom sehingga menjadi molekul kemudian struktur organ, dan hal lain yang saat ini kita belum bisa mengetahuinya karena kelemahan kita sebagai makhluk ciptaan Allah yang maha besar. Tidak hanya makhluk hidup bahkan makhluk yang kita anggap benda matipun semuanya berespon ketika dibacakan al-Qur'an, hal ini disebutkan dalam surah ar-Ra'd (13) ayat 31.

وَلَوْ أَنَّ قُرْءَانًا سُيِّرَتْ بِهِ الْجِبَالُ أَوْ قُطِعَتْ بِهِ الْأَرْضُ أَوْ كَلِمَةٌ بِهِ الْمَوْتَىٰ بَل لَّهِ الْأَمْرُ جَمِيعًا أَفَلَمْ يَأْتِ ءس آلَّذِينَ ءَامَنُوا أَن لَّو يَشَاءُ اللَّهُ لَهْدَى النَّاسَ جَمِيعًا وَلَا يَزَالُ الَّذِينَ كَفَرُوا تُصِيبُهُم بِمَا صَنَعُوا قَارِعَةٌ أَوْ تَحُلُّ قَرِيبًا مِّن دَارِهِمْ حَتَّىٰ يَأْتِيَ وَعْدُ اللَّهِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُخْلِفُ الْمِيعَادَ

*“Dan sekiranya ada suatu bacaan (kitab suci) yang dengan bacaan itu gunung-gunung dapat digoncangkan atau bumi jadi terbelah atau oleh karenanya orang-orang yang sudah mati dapat berbicara, (tentulah Al Quran itulah dia). Sebenarnya segala urusan itu adalah kepunyaan Allah. Maka tidakkah orang-orang yang beriman itu mengetahui bahwa seandainya Allah menghendaki (semua manusia beriman), tentu Allah memberi petunjuk kepada manusia semuanya. Dan orang-orang yang kafir senantiasa ditimpa bencana disebabkan perbuatan mereka sendiri*

<sup>74</sup> Shihab, *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 14*. h. 386–391.

<sup>75</sup> Xue Wang et al., “A Mechanism of Cell Survival,” *Molecular Cell* 9, no. 2 (February 2002): 411–421.

<sup>76</sup> Rihito Morita et al., “Molecular Mechanisms of the Whole DNA Repair System: A Comparison of Bacterial and Eukaryotic Systems,” *Journal of Nucleic Acids* 2010 (2010): 1–32.

atau bencana itu terjadi dekat tempat kediaman mereka, sehingga datanglah janji Allah. Sesungguhnya Allah tidak menyalahi janji.”

## I. Ruqyah dalam Perspektif Hadis, Kedokteran dan Psikologis

Salah satu bentuk ajaran Islam yang berhubungan dengan penyembuhan penyakit adalah *Ruqyah shar'iyah*. *Ruqyah* sebagai salah satu alternatif pengobatan mendapat perhatian yang cukup besar dikalangan umat Islam saat ini, meskipun motif mereka dalam memilih *Ruqyah* cukup beragam. Setidaknya hal ini menunjukkan kesadaran umat Islam tentang salah satu bagian dalam pengobatan yang direkomendasikan dalam ajaran agama Islam. Walaupun banyak juga dikalangan umat Islam yang belum menyadari bahwa *Ruqyah* merupakan salah satu pengobatan yang bersumber pada Allah dan Rasulnya dan telah dibuktikan pada generasi sebelumnya.<sup>77</sup>

Pengobatan dengan *Ruqyah* banyak dipahami sebagai pengobatan untuk menghilangkan penyakit akibat kesurupan dikarenakan masuknya jin pada diri manusia. Praktek *Ruqyah* sering menyebabkan kesalahpahaman dikalangan masyarakat, hal ini tidak terlepas dari peran media yang menyuguhkan sosok orang sakti, punya kelebihan, mampu mengusir jin, dan bahkan mempunyai banyak pengikut, bahkan banyak ditemui dimasyarakat dengan istilah orang pintar yang berpenampilan Islami agar terkesan seperti seorang kiai namun menjalankan praktek perdukunan yang menyebabkan masyarakat terjebak dalam kesyirikan. Hal ini perlu diluruskan kepada masyarakat luas bahwa seharusnya peran *Ruqyah* tidak terbatas pada masalah gaib atau aspek psikis saja namun bisa diimplementasikan pada aspek pengobatan secara fisik. *Ruqyah* pada prinsipnya merupakan pengobatan yang Islami dengan menggunakan bacaan al-Qur'an, dzikir, dan doa. Penyakit dapat disembuhkan dengan *Ruqyah* atas izin Allah baik penyakit fisik atau maupun psikis. Saat ini, istilah *Ruqyah shar'iyah* sedang populer dan dipraktikkan dimasyarakat, bahkan secara terang terangan melalui media menawarkan perawatan bagi yang sakit atau orang sehat yang curiga adanya gangguan Jin.<sup>78</sup>

Secara umum *Ruqyah* dibagi menjadi dua kategori berdasarkan sudut pandang dan sarana yang digunakannya yaitu

<sup>77</sup> Arni Arni, “Implementasi Ruqyah Syar'iyah Sebagai Alternatif Psikoterapi Dalam Kajian Psikologi Islam,” *Jurnal Studia Insania* 9, no. 1 (2021): 1.

<sup>78</sup> Sarbini Anim, “Ruqiyah Dalam Perspektif Fiqih Islam,” *Al-Risalah* 13, no. 1 (2022): 34–49.

*Ruqyah shar'iyah* (mantera yang dibolehkan) dan *Ruqyah shirkiah* (mantera yang mengandung syirik yang diharamkan). Banyak penelitian yang menunjukkan *Ruqyah* digunakan pada kasus kesurupan,<sup>79</sup> penanganan penyakit tertentu dengan menggunakan ayat – ayat tertentu pada al-Qur'an<sup>80</sup> bahkan pada kasus cemas, stres dan depresi<sup>81</sup>

*Ruqyah* berasal dari kata *raqiya-yarqā-ruqyān wa ruqyatan*, yang memiliki arti berlindung, terkenal. Menurut Ibnu al-Asir, *Ruqyah* adalah memohon perlindungan kepada Allah dari segala macam penyakit seperti demam dan penyakit – penyakit lainnya. Menurut Ibnu Taimiyah, *Ruqyah* bentuk kata benda tunggal yang bentuk jamaknya adalah *Ruqā*, yang memiliki arti kata – kata yang khusus diucapkan dan ditujukan untuk kesembuhan orang sakit. Sedangkan menurut al Qarafi, *Ruqyah* adalah segala sesuatu yang mendatangkan manfaat, sedangkan sesuatu yang mendatangkan madarat atau bahaya itu bukan *Ruqyah* akan tetapi sihir. Banyak dalil yang dijadikan dasar dalam praktek *Ruqyah shar'iyah* diantaranya dalam surah Yunus (10): 57, surah al-Isra (17): 82, surah asy-Syu'ara (26): 80 dan surah Fushishilat (41): 44. Selain itu juga terdapat dalam beberapa hadist diantaranya:<sup>82</sup>

1. Dalam kitab shahih Muslim no. 4055: Telah menceritakan kepada kami Muhammad bin Abu 'Umar Al Makki: Telah menceritakan kepada kami 'Abdul 'Aziz Ad Darawardi dari Yazid yaitu Ibnu 'Abdillah bin Usamah bin Al Hadi dari Muhammad bin Ibrahim dari Abu Salamah bin 'Abdur Rahman dari 'Aisyah istri Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam dia berkata: "Bila Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam sakit, Jibril datang me*Ruqyah*nya. Jibril mengucapkan:

بِسْمِ اللَّهِ يُبْرِيكَ وَمَنْ كَلَّ دَاءَ يَشْفِيكَ وَمَنْ شَرَّ حَاسِدٍ إِذَا حَسَدَ وَشَرَّ كُلِّ ذِي عَيْنٍ

*“Dengan nama Allah yang menciptakanmu. Dia-lah Allah yang menyembuhkanmu dari segala macam penyakit dan dari kejahatan*

<sup>79</sup> Alfiyah Laila Afiyatin, “Ruqyah Sebagai Pengobatan Berbasis Spiritual Untuk Mengatasi Kesurupan,” *Hisbah: Jurnal Bimbingan Konseling dan Dakwah Islam* 16, no. 2 (2020): 216–226.

<sup>80</sup> Khadher Ahmad and Mohd Farhan Md Ariffin, “Terapi Ruqyah Berasaskan Al-Quran: Analisis Signifikannya Dalam Rawatan Penyakit,” *Paper) The 4th Annual International Quran ic Conference (MUQADDAS IV) April 2014*, no. April (2014): 14–15.

<sup>81</sup> Yusuf Waliyyun Arifuddin and Akhmad Yanuar Fahmi, “The Effect of Ruqyah Syar'iyah Therapy on Anxiety, Stress and Depression Among Health Science Students,” *Holistic Nursing and Health Science* 1, no. 2 (2018): 68.

<sup>82</sup> Muhammad Saputra Iriansyah and Fahmi Ilhami, “Hadis-Hadis Ruqyah Dan Pengaruhnya Terhadap Kesehatan Mental” 18, no. 1 (2018): 75–104.

*pendengki ketika ia mendengar serta segala macam kejahatan sorotan mata jahat semua makhluk yang memandang dengan kedengkian”.*

2. Dalam kitab shahih Muslim 4064: Dan telah menceritakan kepada kami Abu Bakr bin Abu Syaibah dan Abu Kuraib dan lafazh ini miliknya Abu Kuraib. Dia berkata: Telah menceritakan kepada kami Ibnu Numair: Telah menceritakan kepada kami Hisyam dari Bapakny dari 'Aisyah bahwa Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam me*Ruqyah* dengan do'a seperti ini,

أَدْهِبُ الْبَاسَ رَبَّ النَّاسِ يَدِيكَ الشِّفَاءُ لَا كَاشِفَ لَهُ إِلَّا أَنْتَ

*"Wahai Rabb manusia, singkirkanlah penyakit ini di tangan Engkaulah segala kesembuhan, tidak ada yang bisa menyembuhkannya selain Engkau."*

3. Dalam kitab Sunan Ibnu Majah no. 3513: Telah menceritakan kepada kami Abu Bakar telah menceritakan kepada kami Yahya bin Abu Bukair telah menceritakan kepada kami Zuhair bin Muhammad dari Yazid bin Khushaifah dari 'Amru bin Abdullah bin Ka'b dari Nafi' bin Jubair dari 'Utsman bin Abu Al 'Ash Ats Tsaqafi bahwa dia berkata: Saya datang menemui Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam, dan (saat itu) saya menderita penyakit yang sangat menggangguku, maka Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda kepadaku: Letakkanlah tanganmu yang kanan di atasnya (anggota badan yang sakit) lalu ucapkanlah:

بِسْمِ اللَّهِ أَغْوَدُ بِعِزَّةِ اللَّهِ وَقُدْرَتِهِ مِنْ شَرِّ مَا أَجِدُ وَأُحَازِرُ

*"Dengan nama Allah aku berlindung dengan keagungan Allah dan kekuasaan-Nya dari keburukan yang aku rasakan dan aku hindari”, hingga tujuh kali."* Lalu saya mengucapkan do'a tersebut, maka (dengan itu) Allah menyembuhkanku.

4. Dalam kitab shahih Muslim no. 4072: Dan telah menceritakan kepada kami Yahya bin Yahya: Telah mengabarkan kepada kami Abu Khaitsamah dari 'Ashim Al Ahwal dari Yusuf bin 'Abdullah dari Anas bin Malik mengenai *Ruqyah* dia berkata: Di bolehkan me*Ruqyah* penyakit karena penyakit demam, karena gigitan semut, dan pengaruh pandangan mata."
5. Dalam kitab shahih Muslim 4075: Telah menceritakan kepadaku 'Uqbah bin Mukram Al 'Ammi: Telah menceritakan kepada kami Abu 'Ashim dari Juraij dia berkata: Dan telah mengabarkan kepadaku Abu Az Zubair bahwa dia mendengar Jubair bin Abdullah berkata: Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam memberikan keringanan bagi keluarga Hazm untuk me*Ruqyah* bekas gigitan ular. Dan beliau bertanya kepada 'Asma binti 'Umais: "Kelihatannya tubuh anak saudaraku ini kurus kering.

Apakah mereka kurang makan?" Asma' menjawab: "Tidak! akan tetapi mereka terkena penyakit 'ain (pengaruh pandangan mata)." Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam bersabda: "*Ruqyah*lah mereka!" Lalu aku meminta agar beliau me*Ruqyah* mereka. Tetapi beliau berkata: "*Ruqyah*lah mereka."

6. Dalam kitab shahih Bukhari no. 5308: Telah menceritakan kepada kami Musa bin Isma'il telah menceritakan kepada kami Abu 'Awanah dari Abu Bisyr dari Abu al-Mutawakkil dari Abu Sa'id bahwa beberapa orang dari sahabat Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam pergi dalam suatu perjalanan, ketika mereka singgah di suatu perkampungan dari perkampungan Arab, mereka meminta supaya diberi jamuan, namun penduduk perkampungan itu enggan untuk menjamu mereka, ternyata salah seorang dari tokoh mereka tersengat binatang berbisa, mereka sudah berusaha menerapinya namun tidak juga memberi manfa'at sama sekali, maka sebagian mereka mengatakan: "Sekiranya kalian mendatangi sekelompok laki – laki (sahabat Nabi) yang singgah di tempat kalian, semoga saja salah seorang dari mereka ada yang memiliki sesuatu, lantas mereka mendatangi para sahabat Nabi sambil berkata: "Wahai orang-orang, sesungguhnya pemimpin kami tersengat binatang berbisa, dan kami telah berusaha menerapinya dengan segala sesuatu namun tidak juga membuahkan hasil, apakah salah seorang dari kalian memiliki sesuatu (sebagai obat)?" Salah seorang sahabat Nabi menjawab: "Ya, demi Allah aku akan me*Ruqyah*nya (menjampinya), akan tetapi demi Allah, sungguh kami tadi meminta kalian supaya menjamu kami, namun kalian enggan menjamu kami, dan aku tidak akan me*Ruqyah* (menjampinya) sehingga kalian memberikan imbalan kepada kami." Lantas penduduk kampung itu menjamu mereka dengan menyediakan beberapa ekor kambing, lalu salah satu sahabat Nabi itu pergi dan membaca Alhamdulillah rabbil 'alamin (al-Fatihah) dan meludahkan kepadanya hingga seakan – akan pemimpin mereka terlepas dari tali yang membelenggunya dan terbebas dari penyakit yang dapat membinasakannya. Abu Sa'id berkata: "Lantas penduduk kampung tersebut memberikan imbalan yang telah mereka persiapkan kepada sahabat Nabi, dan sahabat Nabi yang lain pun berkata: "Bagilah." Namun sahabat yang me*Ruqyah* berkata: "Jangan dulu sebelum kita menemui Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam dan memberitahukan apa yang terjadi dan kita akan melihat apa yang beliau perintahkan kepada kita." Setelah itu mereka menemui Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam dan memberitahukannya kepada beliau, beliau bersabda: "Apakah kamu tidak tahu bahwa

itu adalah *Ruqyah*? Dan kalian telah mendapatkan imbalan darinya, maka bagilah dan berilah bagian untukku."

Dari hasil analisis terhadap hadis – hadis tentang aplikasi *Ruqyah*, ditemukan beberapa poin diantaranya

- a. Nabi sempat melarang penggunaan *Ruqyah* karena khawatir akan bercampur dengan kesyirikan, namun kemudian beliau mengizinkannya.
- b. Indikasi *Ruqyah* dalam hadis adalah gigitan ular, sengatan kalajengking, gangguan jiwa, dan penyakit 'ain.
- c. Sebagian besar aplikasi *Ruqyah* adalah menggunakan doa – doa tertentu, atau menggunakan ayat – ayat al-Qur'an tertentu, terutama surah al-Fatihah, al-Ikhlash, al-Falaq dan an-Naas.
- d. Dalam melakukan *Ruqyah* dapat dilakukan dengan cara meniup, menggunakan air yang dibacakan doa dan juga dengan mengusap bagian yang sakit.

## 1. Pandangan tentang praktek *Ruqyah*

Imam Syafi'i mengemukakan bahwa *Ruqyah* dibolehkan jika kata – kata yang diucapkan oleh pe *Ruqyah* (*raaqi*) mengandung ayat – ayat al-Quran atau kata – kata Arab yang mengandung nama Allah, atau kata – kata yang diketahui maknanya dan tidak bertentangan dengan al-Quran dan hadis Nabi. Jika *Ruqyah* dipraktikkan dengan kata – kata selain dari kata – kata Arab, maka dikhawatirkan mengandung kata – kata yang menjurus kepada kesyirikan. Ibnu Qayyim dalam kitab at-Tib an-Nabawi menulis bahwa mantra yang dipraktikkan harus sesuai dengan kaidah – kaidah diantaranya: pertama, mantra yang dibacakan harus sesuai dengan syarat *Ruqyah* dan diperbolehkan dalam Islam. kedua, pengakuan terhadap mantra dan bacaannya dapat dimengerti dan tidak mengandung bentuk penyembahan yang mengarah pada syirik jika menggunakan bahasa non bahasa Arab atau bahasa lokal asli. Ketiga, praktisi bukan dukun, tukang sihir, atau peramal dan semua praktisi ilmu hitam lainnya. Praktisi harus memiliki kepribadian yang baik dan taat beragama, religius. Keempat, teknik mantra dan pelaksanaannya. Dalam hal ini tidak mengacu pada teknik yang dilakukan oleh dukun dengan menggunakan jimat, mantra yang termasuk sesajen dan pembacaan mantra di tempat – tempat kotor.<sup>83</sup>

---

<sup>83</sup> M. Ghiffary et al., "Re-Reading Ruqyah: Comprehensive Analysis of Ruqyah within Hadith, Medicine, and Psychological Perspective" (2021).



## 2. Sejarah praktek *Ruqyah* dalam pengobatan Islam

Pengobatan Islam sangat populer di kalangan umat Islam karena kandungan doktrinal dan teologisnya. Pengobatan Islam banyak dilakukan oleh sebagian dokter Muslim di era awal Islam. Pengetahuan medis yang diwarisi oleh umat Islam pada fase awal periode Islam, tidak hanya diterjemahkan ke dalam bahasa Arab saja tetapi juga diuraikan dan diasimilasikan untuk diIslamkan.<sup>84</sup> Pada periode selanjutnya, pengobatan tradisional terutama yang didasarkan pada pendekatan mistik, masih banyak dipraktikkan namun tidak diajarkan dan dinilai secara populer dengan pendekatan biomedis pada pengobatan. Namun dalam beberapa tahun terakhir ini, peran spiritualitas dan agama dalam penyakit dan kesehatan telah meningkat dan menjadi bagian dari model biopsikosial. Beberapa bukti menunjukkan bahwa keyakinan agama yang kuat, doa, dan ritual memiliki pengaruh positif pada kesehatan mental dan fisik seseorang.<sup>85</sup>

## 3. Praktik *Ruqyah* dalam Perspektif Psikologi

Praktik *Ruqyah* ditandai dengan dzikir atau doa, mengucapkan kata-kata pujian, pengampunan atau pembacaan ayat – ayat suci al-Qur'an yang diulang – ulang dengan mengharapkan kesembuhan dari penyakit atau penderitaan mereka. Dari perspektif psikologi, praktik pengobatan atau terapi *Ruqyah* dapat dipahami dalam berbagai konsep psikologi tentang penyembuhan diri sendiri,<sup>86</sup> penyembuhan religius dan atau spiritual<sup>87</sup> dan meditasi<sup>88</sup>. Secara umum, konsep ini menggunakan *transpersonal*, yang menekankan spiritualitas dan agama dalam *psikoterapi* humanistik. Terapi ini didasarkan pada pertanyaan filosofis yang diajukan pada pertanyaan pribadi yang berkaitan dengan makna dan tujuan hidup seseorang. Dalam psikologi, praktik *Ruqyah*, penyembuhan spiritual atau meditasi, berkembang sesuai dengan

---

<sup>84</sup> Husain F Nagamia and Frcs Eng, "Islamic Medicine History and Current Practice" (n.d.): 19–30.

<sup>85</sup> Emilia Carvalho, "The Effect of Prayer on Patients' Health : Systematic," no. January (2016).

<sup>86</sup> Michael Teut et al., "Series Perceived Outcomes of Spiritual Healing : Results from a Prospective Case Series" 26 (2019): 265–275.

<sup>87</sup> Naseem Akhtar Qureshi, Asim Abdelmoneim Khalil, and Saud Mohammad Alsanad, "Spiritual and Religious Healing Practices : Some Reflections from Saudi National Center for Complementary and Alternative Medicine , Riyadh," *Journal of Religion and Health* 0123456789 (2018).

<sup>88</sup> Suci Sutoningasih et al., "Pengaruh Terapi Meditasi ( Dzikir ) Terhadap Tingkat Stres Pada Lansia" 7 (2019).

aliran psikologi *transpersonal*, yang berfokus pada bentuk – bentuk kesadaran manusia.<sup>89</sup>

*Ruqyah* dalam perspektif psikologi komunikasi, menunjukkan karakteristik *self healing*, karena memiliki keterkaitan dengan komunikasi intrapersonal, di mana proses pengolahan informasi dalam diri seseorang yang dimulai dari sensasi (proses menggali informasi), persepsi (proses menemukan makna untuk menjadi informasi baru), memori (proses menyimpan informasi baru dan memanggil kembali informasi tersebut) dan berpikir (mengolah dan memanipulasi informasi untuk memenuhi kebutuhan/pemecahan masalah). Dalam proses komunikasi dalam diri seseorang, terjadi dialog yang mendukung atau membuka pintu hati yang selama ini tertutup olehnya. Dalam *Ruqyah*, menghadirkan Tuhan dan harapan kesembuhan menunjukkan dua karakteristik dalam penyembuhan spiritual. Praktik *Ruqyah* merupakan proses pelatihan untuk mengembangkan internal atau dunia batin untuk meningkatkan makna hidup. *Ruqyah* dalam perspektif *psikoterapi* Islam secara praktis dicontohkan dalam kitab shahih Muslim no. 4055, dimana malaikat Jibril me*Ruqyah* Rasulullah. Berdasarkan hadist tersebut, *Ruqyah* berkhasiat untuk pengobatan berbagai penyakit, termasuk penyakit hati.<sup>90</sup>

Dalam praktek *Ruqyah*, banyak disebut nama Allah dan ini merupakan bagian dari konsep dzikir kepada Allah. Dzikir merupakan bagian dari *psikoterapi* Islam, secara khusus termasuk dalam model *psikoterapi* ibadah.<sup>91</sup> Dzikir juga berfungsi untuk menenangkan hati. Dalam ranah *psikoterapi* Islam, hati adalah pusat kesehatan manusia dan manifestasi dari unsur – unsur tubuh manusia. Praktik *Ruqyah* terhadap kesehatan mental telah dibuktikan dengan penelitian, salah satunya penelitian yang dilakukan oleh Rafique dan rekan yang membuktikan bahwa pembacaan surah ar-Rahman dapat mengurangi depresi dalam hati seseorang sebagai bentuk *shifa'* dari Allah.<sup>92</sup>

#### 4. Praktik *Ruqyah* dalam Perspektif Ilmu Kedokteran

Dalam perspektif pengobatan medis modern, *Ruqyah* banyak diteliti dalam berbagai cara dan dapat ditempatkan sebagai bagian dari pengobatan agama. Hal ini dapat digunakan secara bersamaan

---

<sup>89</sup> Janet L. Cummings, “Alternatives to Psychotherapy,” *Encyclopedia of Psychotherapy* 1 (2002): 33–40.

<sup>90</sup> Triyani Pujiastuti, *Psikoterapi Islam*, 1st ed. (Cirebon: ELSI PRO, 2021).

<sup>91</sup> Pujiastuti, *Psikoterapi Islam*. h. 125–141.

<sup>92</sup> Rafia Rafique, Afifa Anjum, and Shazza Shazdey, “Efficacy of Surah Al-Rehman in Managing Depression in Muslim Women,” *Journal of Religion and Health* (2017).

dengan pengobatan utama jika penyakit disebabkan oleh nonfisik misalnya seperti depresi atau pengobatan penyakit mental.<sup>93</sup> Sebagai pengobatan sekunder, *Ruqyah* dapat digunakan pada penyakit kronis, misal untuk pengobatan pendukung seperti pada pasien kanker, yang sering kali memiliki dampak yang luar biasa pada kualitas hidup pasien, dengan ketidakpastian, kerentanan, keputusasaan, ketakutan, depresi, dan kecemasan seumur hidup yang dapat membuat gangguan mental, sehingga berdampak pada hasil dari pengobatan utamanya.<sup>94</sup>

Berbeda dengan perspektif medis barat, dalam sejarah medis Islam kuno, para dokter dalam Islam selalu menempatkan penanganan religius seperti *Ruqyah* sebagai bagian dari pengobatan. Mereka mempraktikkan pengobatan yang holistik dan komprehensif untuk pasien. Sebagai sebuah tradisi, *Ruqyah* mencakup beberapa aspek diantaranya aspek otoritas dan legalitas (syariat), aspek tata cara, aspek keimanan, aspek keefektifan dan kemanjuran dan aspek ekonomi.<sup>95</sup>

Islam adalah agama yang multidimensi, Islam dapat diartikan berbeda bagi orang yang berbeda dan beberapa orang mungkin mematuhi beberapa aturan tetapi tidak untuk yang lain. Ada beberapa ritual Islam terlihat mirip dengan agama dan kepercayaan lain sebagai contoh ritual puasa. *Ruqyah* sebagai terapi spiritual, mungkin hanya berguna bagi umat Islam saja, atau dalam konsep yang lebih luas, dapat diterapkan pada agama lain. Peran Islam dalam kehidupan memberikan dampak yang positif namun sifatnya terbatas untuk kalangan umat Islam karena sebagian besar penelitian tentang *Ruqyah* dilakukan terbatas pada sampel yang mudah didapat dan hanya di kalangan Muslim. Oleh karena itu penelitian lebih lanjut diperlukan tentang efek doa dan religiusitas pada kepribadian Muslim dengan sampel yang lebih luas dan diluar komunitas Muslim.<sup>96</sup>

Dapat disimpulkan bahwa Nabi menyarankan untuk membaca doa tertentu untuk menjaga kesehatan, sebagaimana Nabi juga mempraktikkannya untuk mengobati seseorang. Beberapa hadis dari beberapa sahabat mencatat bahwa Di masa lalu, *Ruqyah* memang berdampak pada dirinya. Sebagai metode yang diajarkan

<sup>93</sup> Sya'roni and Khusnul Khotimah, "Psikologi Islam : Terapi Ruqyah Dalam Pemulihan Kesehatan Mental," *Journal of Islamic Guidance and Counseling* 2, no. 1 (2018): 79–93.

<sup>94</sup> Sami Ayed Alshammery, Balaji Duraisamy, and Muhammad Salman, "The Satisfaction of Ruqyah on Cancer Patients The Satisfaction of Ruqyah on Cancer Patients," no. September (2018).

<sup>95</sup> Iriansyah and Ilhami, "Hadis-Hadis Ruqyah Dan Pengaruhnya Terhadap Kesehatan Mental."

<sup>96</sup> Nagamia and Eng, "Islamic Medicine History and Current Practice."

oleh Nabi, pengobatan dengan al-Qur'an saat ini telah menjadi sangat populer bahkan di kalangan elit, bahkan dokter – dokter modern sudah mulai memasukkannya ke dalam terapi mereka, mengakui manfaat psikologisnya bagi banyak pasien mereka. Keyakinan pasien terhadap firman ilahi, penekanan pada pembicaraan tentang masalah pasien, dan pengulangan ritual sederhana adalah beberapa faktor yang dapat mempengaruhi. *Ruqyah* dapat dipraktekkan sebagai perlindungan diri, setidaknya untuk memberikan kondisi yang lebih nyaman untuk menerima terapi atau setelah terapi. Jadi *Ruqyah* saat ini sangat erat kaitannya dengan spiritualitas pasien, yang berkaitan dengan ketergantungan hamba kepada Tuhannya.

## J. Penelitian Al-Qur'an sebagai Obat Penyakit Psikis dan Fisik

Al-Qur'an sebagai kitab petunjuk, banyak memperhatikan aspek kesehatan dan menjadikan manusia untuk mendapat kehidupan yang baik. Al-Qur'an menyebutkan beberapa pedoman yang berhubungan dengan kesehatan manusia baik fisik maupun psikis.<sup>97</sup> Penggunaan bacaan al-Qur'an sebagai metode untuk penyembuhan penyakit tampaknya menjanjikan dan perlu digali lebih jauh sebagai salah satu alternatif pengobatan. Bacaan al-Qur'an merupakan suara alami yang dihasilkan oleh suara manusia yang memiliki kualitas unik yang dapat memiliki efek pada tubuh manusia<sup>98</sup>. Hal ini didukung oleh banyak penelitian baik untuk pengobatan psikis maupun fisik.

Penelitian yang dilakukan Mohammadpoor dan rekan, melihat perbandingan antara bacaan al-Qur'an dengan musik instrumental terhadap tingkat kecemasan pasien pada penyakit jantung koroner, hasilnya menunjukkan bahwa tingkat kecemasan pasien berkurang secara bermakna setelah di dengarkan bacaan al-Qur'an dibandingkan dengan didengarkan musik instrumental.<sup>99</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Daud dan Sharif menunjukkan

---

<sup>97</sup> Ebrahim Akhlaqi, "Scientific Remarks of the Quran to Health and Medical Teachings," *Journal of Applied Science and Agriculture* 9, no. 3 (2014): 960–964.

<sup>98</sup> Noor Ashikin Zulkurnaini et al., "The Comparison between Listening to Al-Quran and Listening to Classical Music on the Brainwave Signal for the Alpha Band," in *2012 Third International Conference on Intelligent Systems Modelling and Simulation* (IEEE, 2012), 181–186.

<sup>99</sup> Masoomah Mohammadpoor et al., "Comparison of the Effect of Instrumental Music and Holy Quran Recitation on the Anxiety of Patients with Acute Coronary Syndrome: Semi-Experimental Study," *Medical - Surgical Nursing Journal* 9, no. 1 (May 16, 2020).

bahwa frekuensi suara jantung saat mendengarkan al-Qur'an lebih rendah dari sebelum mendengarkan al-Qur'an.<sup>100</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Shekha dan rekan, membandingkan antara mendengarkan bacaan al-Qur'an dan mendengarkan musik lambat dan musik keras, penelitian ini menggunakan EEG (*Electro Encephlo Graphy*)<sup>101</sup> sebagai alat ukur dan melihat gelombang alpha pada semua sampel, hasilnya menunjukkan bahwa mendengarkan al-Qur'an dapat menghasilkan gelombang alfa yang dapat membantu kondisi rileks dibandingkan dengan mendengarkan musik lambat dan musik keras.<sup>102</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Mansouri dan rekan, melihat pengaruh suara al-Qur'an pada tekanan darah, denyut nadi, pernapasan, dan saturasi O<sub>2</sub> pada pasien ICU di kota Zabol. Penelitian ini merupakan uji klinis dari kelompok pra dan pasca intervensi dengan menggunakan 30 pasien rawat di unit perawatan intensif di rumah sakit Zabol dengan metode *purposive sampling*. Selama 10 hari berturut – turut dibacakan surah Yusuf oleh Minshawi dan dipaparkan setiap hari selama 15 menit melalui *headphone* melalui pemutar MP3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rata – rata tanda vital berbeda sebelum dan sesudah intervensi dimana tekanan darah rata-rata, denyut jantung dan laju pernapasan menurun setelah intervensi serta saturasi oksigen meningkat setelah intervensi.<sup>103</sup>

Penelitian tentang pengaruh relaksasi otot dan mendengar al-Qur'an pada kualitas hidup lansia dengan hipertensi yang dilakukan oleh Kurniawati dan Bungsu, menggunakan *quasy eksperimental* yang terdiri dari 38 partisipan dan dibagi menjadi dua kelompok, 15 sebagai kelompok intervensi dan 23 peserta sebagai kelompok kontrol. Dalam kelompok eksperimen subjek didengarkan al-Qur'an selama 6 hari berturut – turut. Mereka didengarkan tiga surah terakhir dari al-Qur'an. Kualitas hidup diukur dengan menggunakan WHO-QOL BREF. Hasil tes skor kualitas hidup

<sup>100</sup> N F Daud and Z Sharif, "Effect of Listening to the Al-Quran on Heart Sound," *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 341 (March 2018): 012023.

<sup>101</sup> EEG merupakan perangkat elektronik yang dapat mengukur sinyal listrik otak. EEG mengukur berbagai sinyal listrik yang diciptakan oleh aktivitas neuron di dekat permukaan otak selama periode waktu tertentu. EEG bersifat non-invasif dengan elektroda EEG ditempatkan di sepanjang kulit kepala. EEG bekerja dengan mengukur fluktuasi kecil arus listrik antara kulit dan elektroda sensor.

<sup>102</sup> Mudhir S. Shekha, Abdullah O. Hassan, and Safin A. Othman, "Effects of Quran Listening and Music on Electroencephalogram Brain Waves," *Egypt. J. Exp. Biol. (Zool.)* 9, no. 1 (2013): 1–7.

<sup>103</sup> Ali Mansouri et al., "Investigating Aid Effect of Holy Quran Sound on Blood Pressure, Pulse, Respiration and O<sub>2</sub> Sat in ICU Patients," *International Journal of Scientific Study* 5, no. 7 (2017): 218–222.

menunjukkan perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah intervensi antara dua kelompok.<sup>104</sup>

Selain pada manusia ternyata pembacaan al-Qur'an juga berespon kepada makhluk sampai pada tingkat seluler diantaranya penelitian Mehrafsar dan Mokhtari pada sel Adenokarsinoma Prostat pada manusia PC (*Prostat Cancer*) – 3 dengan menggunakan bacaan surah Al Fatihah oleh Syekh Abdul Basit dengan intensitas gelombang suara sebesar 90 dB selama 2 jam. Hasil penelitian menunjukkan efek penghambatan yang cukup besar dari pembacaan Al Qur'an terhadap proliferasi dan *migrasi* sel PC – 3. Selain itu, efek penghambatan yang signifikan dari *cisplatin* pada proliferasi dan *migrasi* sel PC – 3 yang terpapar pembacaan Al Qur'an lebih banyak daripada sel PC – 3 yang hanya diberi *cisplatin*. Hasil PCR menunjukkan bahwa ekspresi gen BCL2L12 secara signifikan turun dalam sel PC – 3 yang diobati dengan *cisplatin* dan yang terpapar *cisplatin* dan pembacaan Al Quran. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pembacaan al-Qur'an dapat menghambat proliferasi sel melalui penurunan regulasi BCL2L12 dan *migrasi* sel PC – 3.<sup>105</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Roihatul Mutiah dan rekan dengan menggunakan sel HeLa<sup>106</sup> yang ditanam pada media RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) 1640,<sup>107</sup> Sel HeLa diberi pemaparan murattal surah Al-Fatihah selama 30 menit yang dibacakan oleh Syaikh Misyari Rasyid dari audio speaker bluetooth dengan range level frekuensi terukur 16 Hz – 8 kHz dan range level

---

<sup>104</sup> Dewi Kurniawati and Pera Putra Bungsu, "The Effect of Progressive Muscle Relaxation and Hearing Holy Quran Sound on The Quality of Life Among Elderly with Hypertension," *International Journal of Health and Medical Sciences* 7 (March 24, 2021).

<sup>105</sup> Ali Mehrafsar and Mohammad Javad Mokhtari, "Effect of Exposure to Quran Recitation on Cell Viability, Cell Migration, and BCL2L12 Gene Expression of Human Prostate Adenocarcinoma Cell Line in Culture," *Health, Spirituality and Medical Ethics* 5, no. 4 (December 1, 2018): 46–52.

<sup>106</sup> Sel HeLa berasal dari nama pasien Henrietta Lacks, seorang wanita kulit hitam dan ibu dari lima anak yang menderita penyakit kanker *serviks*. Seorang dokter yang bernama George Gey mengumpulkan dan mempelajari sampel biopsi pasien kanker *serviks* pada beberapa pasien di beberapa rumah sakit dan beliau menemukan sel kanker Henrietta Lack dapat terus berkembang biak di laboratorium tidak seperti sel pasien lain yang mati dengan cepat. Hal ini membuat para ilmuwan menyebut sel HeLa sebagai *cell line* "abadi" pertama dari sel manusia.

<sup>107</sup> RPMI 1640 merupakan media pertumbuhan kultur sel yang terdiri dari glukosa, garam, *asam amino* dan vitamin. RPMI 1640 merupakan modifikasi dari media McCoy 5A atau RPMI 1630 yang awalnya diformulasikan untuk mendukung sel – sel *limfoblastoid* dalam kultur suspensi.

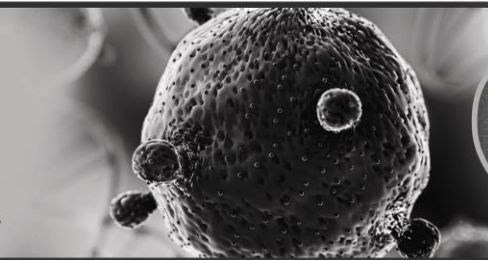
intensitas 15 – 63 db. Paparan murattal surah Al-Fatihah juga dipaparkan pada sel HeLa yang diberi dosis *cisplatin* 10 µg/mL sebagai kombinasi uji dan kemudian diinkubasi dalam inkubator CO<sub>2</sub>. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan menggunakan Audio Murattal (AM) 30 menit, *cisplatin* 10 µg/mL (Cis), dan kombinasi AM + Cis menyebabkan penurunan viabilitas sel HeLa masing-masing 80,14%, 69,86%, dan 64,32%. Hasil *flow cytometry* menjelaskan bahwa pada pengobatan AM terjadi penghambatan pada fase G<sub>2</sub>-M dan induksi *apoptosis* pada fase M<sub>5</sub>. Sedangkan pada perlakuan penghambatan AM+Cis terjadi pada fase S, G<sub>2</sub>-M, dan induksi *apoptosis* pada fase M<sub>5</sub>. Audio Murattal Al-Quran memberikan efek *sitotoksik* pada sel HeLa dan memberikan dampak sinergis pada *cisplatin*.<sup>108</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Rosyafirah Hashim dan rekan menggunakan sel *kondrosit* kelinci yang dikultur secara in vitro selama 24 jam. Kultur sel *kondrosit* kelinci tersebut dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama diberikan gelombang suara terdengar (60 dB) melalui speaker yang berasal dari surah al-Fatihah, dibacakan 17 kali berdasarkan raka'at sholat lima waktu yang diwajibkan atas umat Islam. Kelompok kedua diperlakukan hal yang sama namun jenis gelombang suara terdengarnya berasal dari puisi arab dan kelompok ketiga tanpa ada intervensi gelombang suara dan diperlakukan sebagai kontrol. Semua kelompok di analisis profil pertumbuhannya. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa sel *kondrosit* kelinci yang terpapar bacaan al-Qur'an menghasilkan pertumbuhan yang lebih tinggi jika dibandingkan kedua kelompok tersebut.<sup>109</sup>

---

<sup>108</sup> Roihatul Mutiah et al., "Exposure of Murattal Al-Quran Audio Enhances Cisplatin Activity on Growth Inhibition and Cell Cycle Modulation on Hela Cells," *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention* 10, no. 2 (July 9, 2019): 71.

<sup>109</sup> Rosyafirah Hashim et al., "Identifying the Potential of Qur'anic Recitation on the Proliferation of Chondrocytes Derived from Rabbit Articular Cartilage: Work in Progress," *IJUM Medical Journal Malaysia* 17, no. 1 (July 18, 2018).



## RESPON SEL TERHADAP GELOMBANG SUARA

### A. Pertumbuhan Koloni Bakteri dalam Media

Pertumbuhan bakteri merupakan proses kompleks yang melibatkan banyak reaksi, baik *anabolisme* maupun *katabolisme*.<sup>1</sup> Proses biosintetik ini menghasilkan pembelahan sel, dimana sel dapat membelah dalam waktu 10 menit dalam media kultur yang ideal. Proses pembelahan sel sangat dipengaruhi oleh lingkungan, bila lingkungan mendukung maka proses pembelahan akan terjadi, bila tidak mendukung bakteri tidak berkembang atau membelah bahkan bisa menyebabkan bakteri mengalami kematian. Biasanya untuk memahami dan mendefinisikan pertumbuhan tertentu dari bakteri, diperlukan suatu media dimana nutrisi dan kondisi lingkungan dapat dikendalikan. Jika media mengandung semua

---

<sup>1</sup> *Metabolisme* merupakan reaksi biokimia yang terlibat dalam mempertahankan kondisi hidup sel suatu organisme. Semua organisme hidup membutuhkan energi untuk berbagai proses penting. Proses metabolisme juga membantu dalam pertumbuhan, reproduksi dan mempertahankan struktur organisme hidup. Organisme merespons lingkungan sekitarnya karena aktivitas metabolisme. *Metabolisme* berdasarkan fungsinya dibagi menjadi *katabolisme* dan *anabolisme*. *Katabolisme* memecah molekul kompleks besar menjadi molekul yang lebih kecil dan melepaskan energi yang diperlukan untuk melakukan berbagai aktivitas. Contoh proses *katabolisme* adalah protein menjadi *asam amino*, *glikogen* terurai menjadi *glukosa* dan *trigliserida* terurai menjadi *asam lemak*. Sedangkan *anabolisme* merupakan proses sebaliknya yaitu membangun molekul kecil menjadi molekul kompleks yang dibutuhkan untuk fungsi tubuh dan membutuhkan energi. Proses *anabolisme* diperlukan untuk pemeliharaan, pertumbuhan, dan penyimpanan. Contoh proses *anabolisme* adalah pembentukan *polipeptida* dari *asam amino*, pembentukan *glikogen* dari *glukosa* dan pembentukan *trigliserida* dari *asam lemak*.



nutrisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan lingkungan yang optimal, peningkatan jumlah atau massa bakteri dapat diukur. Adapun fase pertumbuhan bakteri dapat diamati dalam kurva pertumbuhan seperti pada Gambar 4.1. Terdapat beberapa fase pertumbuhan diantaranya *fase lag*, *fase eksponensial* atau *fase log*, *fase stasioner* atau *fase diam* dan *fase kematian*. Setiap fase – fase ini mewakili periode pertumbuhan yang berbeda yang dikaitkan dengan perubahan fisiologis khas dalam kultur sel.<sup>2</sup>

Fase pertama adalah *fase lag* di mana tingkat pertumbuhannya nol dimana pertumbuhan bakteri dalam media dimulai setelah *fase lag*. *Fase lag* merupakan transisi ke *fase eksponensial* setelah inisial populasi menjadi dua kali lipat.<sup>3</sup> *Fase lag* dianggap sebagai fase adaptasi fisiologis sel dengan kondisi kultur. *Fase lag* biasanya berlangsung dari beberapa menit hingga beberapa jam. Fase kedua adalah *fase eksponensial* ditandai dengan periode pertumbuhan yang paling cepat. Selama pertumbuhan eksponensial, laju pertumbuhan sel dalam kultur meningkat secara eksponensial. Sumber nutrisi untuk pertumbuhan masih memadai. Fase ketiga adalah *fase stasioner* atau *fase diam*, fase ini dapat didefinisikan sebagai sebuah keadaan tanpa pertumbuhan. Meskipun tidak ada pertumbuhan pada *fase diam* namun sel masih tumbuh dan membelah. Pertumbuhannya seimbang dengan jumlah sel yang mati. Ada beberapa alasan mengapa dapat terjadinya *fase diam*. Alasan pertama dan paling umum adalah sumber nutrisi<sup>4</sup> yang mulai habis terpakai diantaranya sumber karbon, karena karbon merupakan faktor penting dalam pertumbuhan sel dalam media kultur. Ketika sumber karbon habis, tidak berarti bahwa semua pertumbuhan berhenti, karena sel lain yang sekarat dapat melisiskan dan menyediakan sumber nutrisi. Pertumbuhan dari sel mati melalui mekanisme metabolisme endogen. Alasan kedua *fase diam* terjadi karena produk limbah menumpuk, di mana mereka mulai menghambat pertumbuhan sel atau bersifat toksik bagi sel.

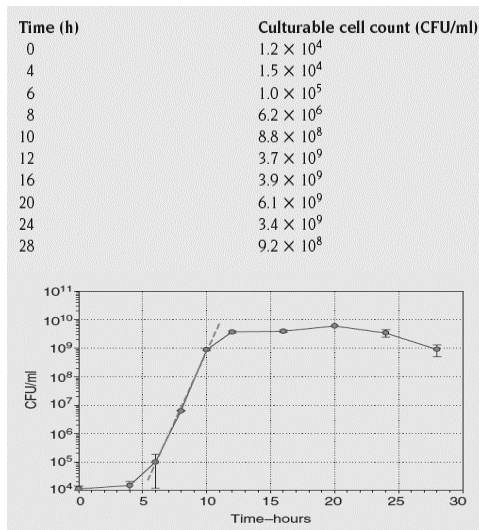
---

<sup>2</sup> Raina M. Maier, “Bacterial Growth,” *Environmental Microbiology* (2009): 37–54.

<sup>3</sup> George T. Yates and Thomas Smotzer, “On the Lag Phase and Initial Decline of Microbial Growth Curves,” *Journal of Theoretical Biology* 244, no. 3 (2007): 511–517.

<sup>4</sup> Untuk tumbuh, bakteri membutuhkan nutrisi minimal air, sumber karbon, sumber *nitrogen*, faktor pertumbuhan dan beberapa garam mineral. Air memainkan peran mendasar dalam melarutkan dan mengangkut nutrisi serta reaksi *hidrolisis*. Karbon merupakan unsur penyusun yang paling banyak pada bakteri. Bakteri dapat menggunakan sumber karbon anorganik, seperti *karbon dioksida*, atau sumber organik seperti gula dan alkohol. Nitrogen memungkinkan bakteri untuk mensintesis protein. Faktor pertumbuhan diantaranya asam amino, *purin*, *pirimidin*. Garam mineral umum yang digunakan untuk pertumbuhan diantaranya *fosfat*, *sulfat*, *magnesium* atau *kalsium*.

Hal ini umumnya terjadi pada kultur dengan kepadatan sel yang tinggi. Fase keempat adalah *fase kematian* yang ditandai dengan hilangnya sebagian besar sel yang dikultur, namun masih dimungkinkan pada fase ini ada sebagian sel yang membelah, tetapi sel – sel yang hidup lebih sedikit daripada yang mati. Fase kematian sering kali eksponensial, meskipun laju kematian sel lebih lambat dari laju pertumbuhan selama fase eksponensial. Waktu yang dibutuhkan untuk masing masing fase dapat dilihat pada Gambar 4.1. pada gambar ini diperlihatkan waktu dan jumlah kuman pada semua fase pertumbuhan.<sup>5</sup>

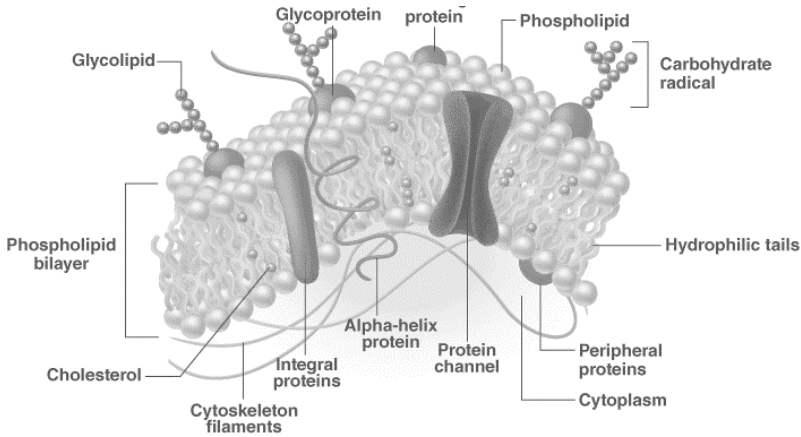


Gambar 4.1 Fase pertumbuhan bakteri

## B. Peran Membran Transport dalam Pertumbuhan Koloni Bakteri

Bagian terkecil dari makhluk hidup adalah sel, kehidupan sel bergantung pada kemampuan membran sel untuk secara tepat mengontrol tingkat zat terlarut dalam air baik di dalam maupun di luar membran sel. Membran sel terdiri dari *fosfolipid* ganda, protein, kolesterol, karbohidrat (*glikolipid* dan *glikoprotein*) dan protein integral, dapat dilihat pada Gambar 4.2. Membran sel menentukan zat terlarut apa yang masuk dan keluar dari sel. Transpor *transmembran* dikendalikan oleh interaksi kompleks antara *lipid* membran, protein, dan karbohidrat.

<sup>5</sup> Maier, "Bacterial Growth."



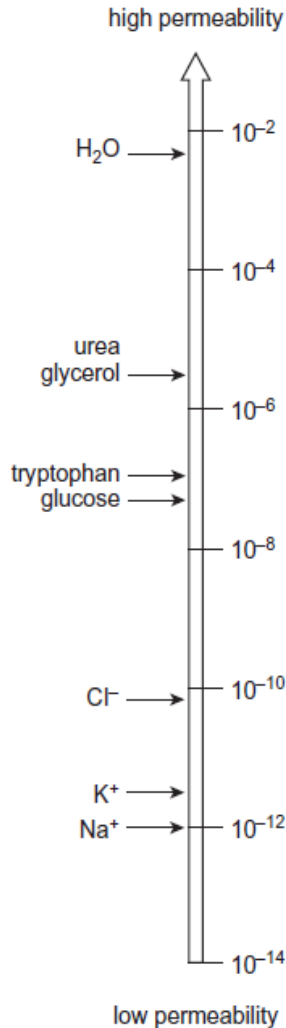
Gambar 4.2 Membran sel

Membran sel bersifat *semipermeabel*,<sup>6</sup> artinya dapat ditembus oleh beberapa molekul, terutama air, sementara sangat sulit ditembus terhadap sebagian besar zat terlarut, sebagai contoh garam terlarut. Konsep *transmembran* yang tidak seimbang ini sangat penting dalam distribusi zat terlarut. Hambatan pergerakan zat terlarut disebabkan oleh membran sel yang bersifat *hidrofobik* karena merupakan lapisan berminyak.<sup>7</sup> *Permeabilitas* membran yang melekat pada inti sel berbeda dengan membran pada lapisan sel. Umumnya, semakin rapat *lipid* yang menyusun lapisan ganda, semakin rendah *permeabilitasnya*. Lapisan *lipid* ganda sangat kedap

<sup>6</sup> Membran adalah bahan atau jaringan yang bertindak sebagai penghalang atau pembatas antara dua daerah. Membran dapat diklasifikasikan sebagai *impermeabel*, *permeabel* dan *semipermeabel*. Membran *permeabel* memungkinkan semua zat melewati membran. Membran *semipermeabel* memungkinkan beberapa zat melewati membran. Membran *impermeabel* menghalangi pergerakan semua zat.

<sup>7</sup> Ada dua jenis utama membran yaitu *hidrofilik* dan *hidrofobik*. Membran *hidrofilik* dapat dilewati air, sedangkan membran *hidrofobik* menolak air. Seperti kita ketahui bahwa air adalah pelarut yang digunakan untuk melarutkan sebagian besar senyawa namun tidak semua senyawa dapat bercampur dengan air. Zat yang dapat bercampur dengan air disebut zat *hidrofilik* sedangkan zat yang tidak dapat bercampur dengan air dikenal sebagai zat *hidrofobik*. Hal ini terjadi terutama karena *polaritas* molekul air dimana senyawa nonpolar tidak dapat larut dalam pelarut *polar* namun senyawa *nonpolar* larut dalam pelarut *nonpolar*. Oleh karena itu, zat *hidrofilik* harus bersifat polar agar dapat larut dalam air. molekul *hidrofobik* dan *hidrofilik* adalah molekul *hidrofobik* bersifat *nonpolar* sedangkan molekul *hidrofilik* bersifat *polar*.

terhadap sebagian besar zat terlarut, *permeabilitas* membran dari berbagai zat terlarut dapat dilihat pada Gambar 4.3. Skala log *permeabilitas* zat terlarut (P dalam cm/s) memiliki rentang dari  $\text{Na}^+ = 10^{-12}$  cm/s sampai air =  $0.2 \times 10^{-2}$  cm/s.<sup>8</sup>



Gambar 4.3 Kecepatan *permeabilitas* (P dalam cm/s) dalam melintasi membran *lipid bilayer* untuk beberapa zat terlarut

<sup>8</sup> Clare M. Lewandowski, *Molecular Biology of The Cell*, Fifth Edit., vol. 1 (New York: Garland science, Taylor & Francis Group, 2015).

*Permeabilitas lipid bilayer* tidak konstan tetapi dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Misalnya, LUV (*Large Unilamellar Vesicles*)<sup>9</sup> memiliki suhu transisi sebesar 41,3 C. Pada suhu di bawah suhu transisi, LUV berada dalam keadaan gel yang padat dan *permeabilitasnya* sangat rendah. Namun pada suhu jauh di atas suhu transisi, LUV berada dalam keadaan cair dan *permeabilitasnya* tinggi.<sup>10</sup>

## 1. Hukum Pertama Fick

Kecenderungan zat terlarut untuk berpindah dari daerah dengan konsentrasi yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah pertama kali didefinisikan pada tahun 1855 oleh ahli fisiologi Adolf Fick, disebut juga Hukum *Difusi* Fick. Fick mengembangkan hukumnya dengan mengukur konsentrasi dan fluks garam yang menyebar di antara dua reservoir melalui pipa penghubung air.

Hukum *Difusi* Fick digambarkan sebagai:

$$\text{Laju difusi} = -DA \, dc/dx$$

Dimana D merupakan koefisien *difusi* (molekul yang lebih besar memiliki D yang lebih rendah); A merupakan luas penampang di mana *difusi* terjadi;  $dc/dx$  adalah gradien konsentrasi zat terlarut (terjadi *difusi* dari daerah konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah).<sup>11</sup>

Hubungan antara berat molekul zat terlarut dan koefisien *difusi* ditunjukkan pada Tabel 4.1. Zat terlarut yang memiliki berat molekul besar memiliki koefisien *difusi* yang rendah dan karenanya ber*difusi* lebih lambat daripada zat terlarut yang memiliki berat molekul kecil. Laju *difusi* untuk zat terlarut tertentu di bawah kondisi fisiologis adalah konstan dan tidak dapat ditingkatkan. Hal ini menunjukkan adanya batas laju reaksi enzimatik dan juga membatasi ukuran sel.

---

<sup>9</sup> Media transport yang terdiri dari *liposom* atau *fosfolipid bilayer*, digunakan untuk membawa zat yang sulit untuk menembus membran sel biasanya zat yang memiliki sifat *hidrofilik* yang tinggi. Seperti kita ketahui bahwa membran sel bersifat *hidrofobik*, untuk itu dibutuhkan media transport agar mudah menembus membran sel yang memiliki kelarutan yang sama.

<sup>10</sup> William Stillwell, "Membrane Transport," in *An Introduction to Biological Membranes* (Elsevier, 2016), 423–451.

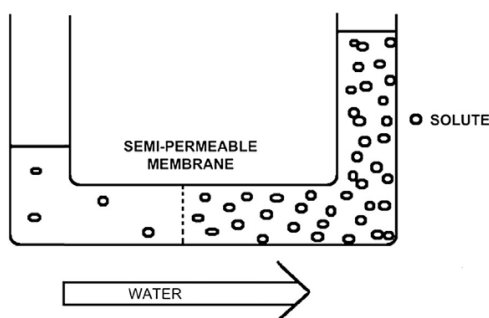
<sup>11</sup> Alope Paul et al., "Fick's Laws of Diffusion," in *Thermodynamics, Diffusion and the Kirkendall Effect in Solids* (Cham: Springer International Publishing, 2014), 115–139.

Tabel 4.1 Hubungan berat molekul dengan koefisien *difusi*

Compound	O <sub>2</sub>	Acetyl choline	Sucrose	Serum albumin
$D$ (cm <sup>2</sup> /s × 10 <sup>6</sup> )	19.8	5.6	2.4	0.7
Molecular weight	32	182	342	69,000

## 2. Osmosis

*Osmosis* adalah jenis *difusi* khusus, yaitu *difusi* air melintasi sebuah membran *semipermeabel*. Air dengan mudah melintasi membran menuruni gradien potensialnya dari potensial tinggi ke rendah, dapat dilihat pada Gambar 4.4.

Gambar 4.4 *Osmosis* dan tekanan *osmotik*.

Air ditempatkan dalam tabung berbentuk U di mana masing – masing lengan tabung berada dipisahkan oleh membran *semipermeabel* yang berpori – pori dengan ukuran yang dapat dengan mudah dilewati air tetapi zat terlarut tidak dapat melewatinya. Setelah penambahan zat terlarut ke lengan kanan tabung, air ber*difusi* dari kiri ke kanan (potensi air tinggi ke rendah). kolom air di lengan kanan tabung (yang berisi zat terlarut) naik sampai berat tambahan kolom sama dengan tekanan *osmotik* yang disebabkan oleh zat terlarut. Diperlukan tekanan *osmotik* untuk menyamakan ketinggian kedua kolom. Perhatikan sedikit kebocoran zat terlarut dari kanan ke kiri karena tidak ada filter yang sempurna.

Tekanan *osmotik* adalah gaya yang diperlukan untuk mencegah pergerakan air melintasi membran *semipermeabel*. Pergerakan air berlanjut sampai potensialnya mencapai nol. Prinsip dasar *osmosis* dikenalkan oleh William Hewson pada *hemolisis* sel darah merah. William Hewson membahas MLV (*Multi Lamelar*

*Vesikel*) atau dikenal dengan istilah *liposom*,<sup>12</sup> dimana *liposom* berperilaku sebagai *osmometer* yang hampir sempurna, membengkak dalam larutan *hipotonik* dan menyusut dalam *hipertonik*. Pembengkakan dan penyusutan *liposom* dapat dengan mudah dilihat dari perubahan *absorbansi* cahaya dengan menggunakan *spektrofotometer* sederhana.<sup>13</sup>

### C. Difusi Pasif Sederhana

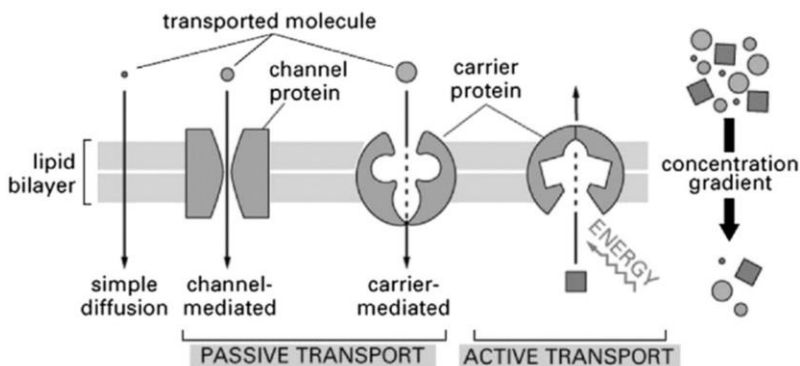
Pergerakan zat terlarut melintasi membran dapat dibagi menjadi dua tipe dasar yaitu *difusi pasif* dan *transpor aktif*. *Difusi pasif* tidak memerlukan energi dalam melintasi membran untuk mencapai keseimbangan zat terlarut. *Difusi pasif* dapat berupa *difusi pasif* sederhana di mana zat terlarut melintasi membran hanya dengan melarutkannya ke dalam dan ber*difusi* melalui lapisan *lipid* ganda, atau *difusi pasif* terfasilitasi dimana zat terlarut melintasi membran dibantu oleh zat terlarut tertentu sebagai fasilitator atau pembawa. Sedangkan *Transpor aktif* membutuhkan energi tambahan dalam bentuk ATP (*Adenosine triphosphate*) untuk mencapai ketidakseimbangan zat terlarut di satu sisi dari membran. Jenis dasar transpor membran baik *difusi pasif* sederhana, *difusi* yang difasilitasi (melalui saluran dan pembawa) dan *Transpor aktif* dapat dilihat pada Gambar 4.5.<sup>14</sup>

---

<sup>12</sup> Liposom merupakan sistem vesikular yang memiliki berbagai komposisi dan ukuran diantaranya MLV (*Multi Lamellar Vesicle*) yang berukuran 0,1 – 10 µm dan ULV (*Uni Lamellar Vesicle*) yang terdiri dari SUV (*Small Uni lamellar Vesicle*) yang berukuran < 0,1 µm, LUV (*Large Uni lamellar Vesicle*) yang berukuran 0,1 – 0,5 µm dan GUV (*Giant Uni lamellar Vesicle*) yang berukuran ≥ 1 µm. Struktur komposit *liposom* terdiri dari *fosfolipid*. Fosfolipid memiliki gugus kepala *hidrofilik* dan kelompok ekor *hidrofobik*, yang terdiri dari rantai *hidrokarbon* panjang. *Liposom* digunakan sebagai pembawa biokompatibel obat, peptida, protein, DNA plasmik, *oligonukleotida antisense* atau *ribozim*, untuk keperluan farmasi, kosmetik, dan biokimia.

<sup>13</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

<sup>14</sup> William Stillwell, "Membrane Transport," in *An Introduction to Biological Membranes* (Elsevier, 2016), 423–451.



Gambar 4.5 Jenis transport membran

*Difusi pasif* sederhana sebenarnya juga membutuhkan energi untuk melintasi membran *bilayer*. Untuk melintasi membran, zat terlarut pertama – tama harus kehilangan airnya, ber*difusi* melintasi membran, dan kemudian mendapatkan kembali airnya di sisi yang berlawanan, dimana proses ini membutuhkan energi untuk proses kehilangan air nya. Tabel 4.2 menunjukkan hubungan antara air *hidrasi* (sebanding dengan jumlah gugus eOH pada deret homolog zat terlarut) dan energi aktivasi untuk *difusi transmembran*.<sup>15</sup>

Tabel 4.2 Hubungan antara air dan energi aktivasi untuk *difusi transmembran*.

Solute	Activation energy (kJ/mol)
Glycol (HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH)	60
Glycerol (HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -OH)	77
Erythritol (HO-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH(OH)-CH <sub>2</sub> -OH)	87

Jumlah air *hidrasi* meningkat dari glikol gliserol eritritol, energi aktivasi untuk *difusi* juga meningkat. Energi aktivasi sangat sebanding dengan energi *hidrasi*. Namun, *difusi* air tidak sesuai dengan model ini, karena *permeabilitas* air terlalu tinggi. Beberapa kemungkinan menjelaskan mengapa *permeabilitas* air tinggi diantaranya:

1. Air ukurannya sangat kecil sehingga mudah larut dalam lapisan ganda, lebih baik daripada zat terlarut yang lebih besar.
2. Karena ukurannya, air dapat dengan mudah memasuki pori statis yang sangat kecil. Pori-pori statis dihasilkan dari gerakan lateral simultan dari membran yang berdekatan dengan

<sup>15</sup> Stillwell, "Membrane Transport."



*fosfolipid* dalam arah yang berlawanan. Pori – pori statis tidak dapat diisolasi atau dicitrakan.

3. Air dapat dengan cepat melintasi membran melalui daerah *nonlamelar*
4. Melalui pori – pori atau saluran yang digunakan untuk menghantarkan ion.
5. Melalui saluran air tertentu yang dikenal sebagai *aquaporin*

Molekul yang dapat melintasi membran dengan *difusi pasif* sederhana adalah air, zat terlarut kecil yang tidak bermuatan, dan gas. Zat terlarut bermuatan atau besar membutuhkan lebih dari sekedar *difusi pasif* sederhana untuk melintasi membran.<sup>16</sup>

#### D. Difusi yang Difasilitasi

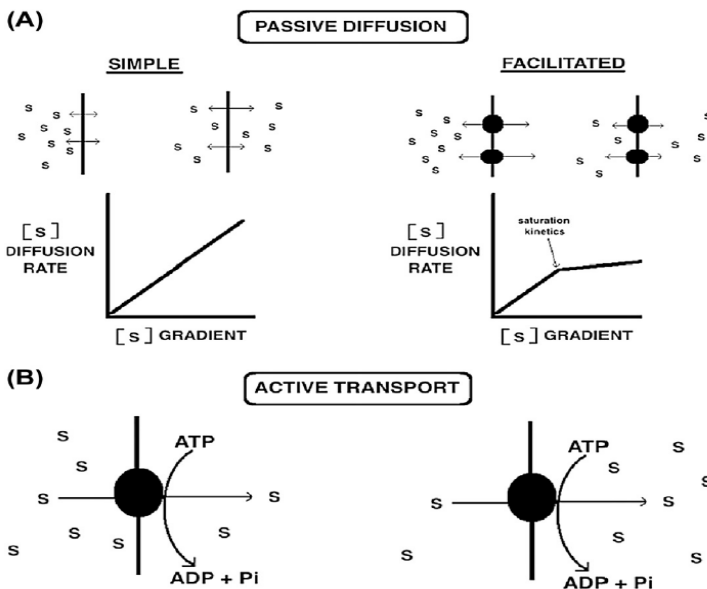
Umumnya molekul yang dapat melintasi membran berukuran kecil dan bersifat *non polar*. Bila ukuran molekul terlalu besar dan bersifat *polar* misalnya *glukosa*, ion (*natrium*, *kalium*, dan *kalsium*), *asam amino* dan *asam nukleat* serta pergerakan air melintasi membran dalam jumlah yang besar, diperlukan *difusi* terfasilitasi atau dikenal juga sebagai *difusi* yang dimediasi oleh protein pembawa atau protein *transmembran*. Seperti pada *difusi pasif* sederhana, proses *difusi* terfasilitasi bergantung pada energi ineren dalam gradien zat terlarut, tidak ada tambahan energi yang diperlukan untuk mengangkut zat terlarut dan distribusi zat terlarut dalam melintasi membran untuk mencapai keseimbangan. Protein *transmembran* dibagi menjadi 2 yaitu *transporter/pembawa (carrier)* dan saluran (*channels*). Protein *transporter/pembawa (carrier)* membawa molekul dengan mengubah konformasi molekul dan melepaskan molekul ke sisi lain. Protein saluran (*channels*) terbagi menjadi 2 yaitu *open channel proteins* dan *gated channel proteins*. *Open channel proteins* membuat pori di membran sel dan memungkinkan molekul bermuatan untuk melewatinya sedangkan *gated channel proteins* merupakan saluran yang dapat tertutup atau terbuka sehingga dapat diatur keluar masuknya zat. Faktor – faktor yang mempengaruhi *difusi* terfasilitasi diantaranya suhu, konsentrasi, jarak *difusi* dan ukuran molekul. Peningkatan suhu dan konsentrasi dapat meningkatkan pergerakan molekul.

---

<sup>16</sup> Lakna Panawala and Difference Between, “Main Difference – Active vs Passive Transport,” *Biology 2*, no. 1 (2017): 1–10.

Jarak *difusi* dan ukuran molekul yang kecil juga dapat meningkatkan kecepatan pergerakan molekul.<sup>17</sup>

*Difusi* terfasilitasi menunjukkan suatu proses kinetika saturasi Michaelis-Menten. Kinetika Michaelis-Menten adalah model yang dirancang untuk menjelaskan secara umum kecepatan reaksi yang dikatalisis oleh enzim. Kecepatan reaksi ( $v$ ) sama dengan  $(V_{\max} [A]) / (K_m + [A])$ .  $V_{\max}$  adalah kecepatan maksimal,  $[A]$  adalah konsentrasi substrat, dan  $K_m$  adalah konstanta Michaelis, atau konsentrasi substrat pada setengah kecepatan maksimal. Kinetika enzim yang stabil digunakan untuk menentukan nilai  $K_m$  untuk substrat dan nilai  $V_{\max}$  untuk enzim.<sup>18</sup> Hal ini menunjukkan bahwa protein pembawa memiliki situs aktif seperti enzim, dapat dilihat pada Gambar 4.6.<sup>19</sup>



Gambar 4.6 *Difusi* pasif sederhana, *difusi* terfasilitasi dan *transport aktif*

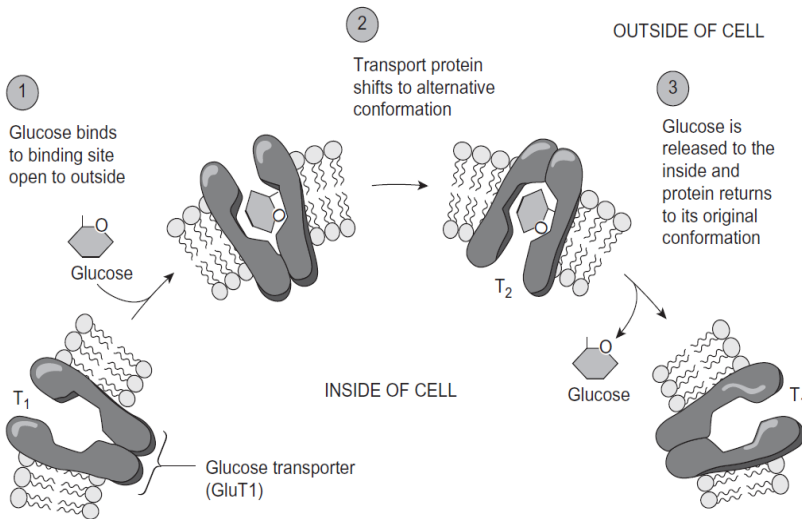
<sup>17</sup> Steven M. Grassl, "Mechanisms of Carrier-Mediated Transport," in *Cell Physiology Source Book* (Elsevier, 2012), 153–165.

<sup>18</sup> Robert Roskoski, "Michaelis-Menten Kinetics☆," in *Reference Module in Biomedical Sciences* (Elsevier, 2015), 1–9.

<sup>19</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

## 1. Pengangkut *Glukosa*

Salah satu contoh pembawa *difusi* terfasilitasi adalah *transporter glukosa*, atau GLUT (*Glucose Transporters*). Energi aktivasi untuk *difusi pasif* sederhana *transmembran* dari *glikol*, *gliserol* dan *eritritol* yang disajikan pada Tabel 4.2, dapat diperkirakan bahwa aktivasi energi untuk *glukosa* harus lebih dari 100 kJ/mol tetapi hanya 16 kJ/mol. Perbedaan ini dikaitkan dengan adanya pembawa *difusi* yang difasilitasi untuk *glukosa*. Gambar 4.7 menunjukkan cara kerja salah satu *transporter* ini, yaitu GLUT. GLUT terdapat di hampir semua sel dan sangat melimpah di sel yang melapisi sel usus. GLUT adalah protein membran integral yang rentang membrannya terdiri dari 12  $\alpha$ -*heliks*. GLUT berfungsi melalui mekanisme transpor membran yang khas. *Glukosa* mengikat ke situs permukaan luar membran menyebabkan perubahan konformasi yang terkait dengan transportasi melintasi membran. Di sisi dalam membran, *glukosa* dilepaskan ke larutan berair internal.<sup>20</sup>

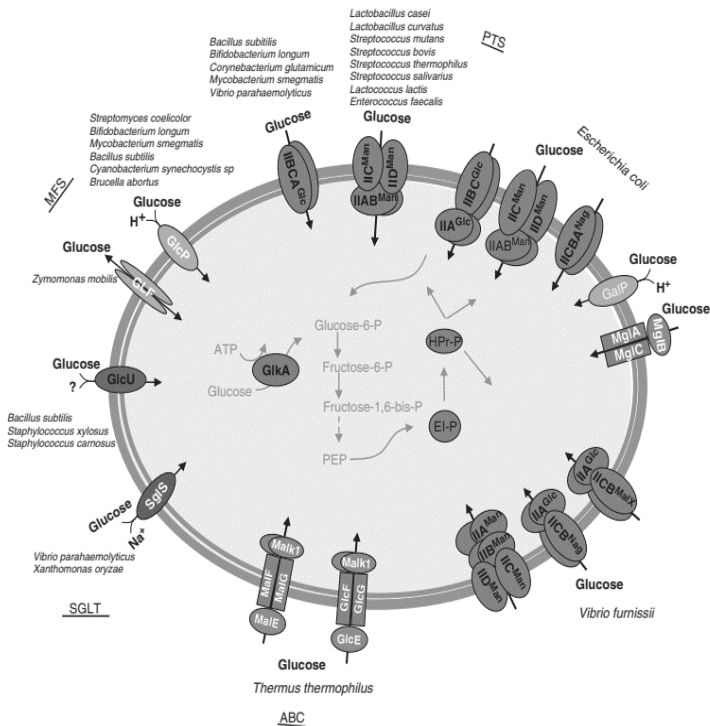


Gambar 4.7 GLUT (*Glucose Transporter*)

Pada bakteri terdapat beragam GLUT yang berbeda strukturnya antara bakteri yang satu dengan yang lainnya. Macam GLUT pada bakteri dapat dilihat pada Gambar 4.8. Secara garis besar keluarga GLUT pada bakteri dibagi menjadi lima jenis

<sup>20</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

*transporter* yaitu ABC (ATP Binding Cassette), MFS (Major Facilitator Superfamily), PTS (Phospho Transferase System), SGLT (Sodium Glucose Linked Transporter) dan GlcU (Glucose Uptake protein). PTS paling umum pada bakteri Gram negatif dan Gram positif GC (Guanin Cytosine) rendah, sementara bakteri Gram positif GC tinggi lebih menyukai jenis *permease*. Beberapa bakteri dapat memiliki hingga lima sistem transportasi *glukosa* yang berbeda. Sistem transpor *glukosa* pada bakteri diinternalisasi oleh beragam jenis *transporter* dengan menggunakan ATP, PEP (Phospho Enol Pyruvate), mekanisme gradient ion atau *difusi* pasif.<sup>21</sup>



Gambar 4.8 Sistem GLUT pada bakteri

GLUT pada *mamalia* berjumlah 14 macam yang menjadi tiga kelas berdasarkan urutan protein dan kesamaan strukturalnya yaitu kelas I, yang terdiri dari GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, dan GLUT14, kelas II yang terdiri dari GLUT5, GLUT7, GLUT9, dan

<sup>21</sup> Knut Jahreis et al., "Ins and Outs of Glucose Transport Systems in Eubacteria," *FEMS Microbiology Reviews* 32, no. 6 (November 2008): 891–907.

GLUT11, dan Kelas III yang terdiri dari GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12, dan GLUT13 (HMIT1).<sup>22</sup> GLUT banyak tersebar di beberapa sel tubuh dengan fungsi yang spesifik, dapat di lihat pada Tabel 4.3.<sup>23</sup>

Tabel 4.3 Jenis, struktur, distribusi dan spesifikasi GLUT pada *mamalia*

GLUT classes	GLUT isoforms	Gene name	Tissue distribution	Substrate specificity	Trans-acceleration	Crystal structure/computer model
I	GLUT1	SLC2A1	Red blood cells, Ubiquitous	Glucose/Galactose/Dehydroacetic Acid	Yes	Crystal structure
I	GLUT3 (GLUT14)	SLC2A3 (SLC2A14)	Neurons (Testis)	Glucose/Galactose/Dehydroacetic Acid	Yes	Computer model
I	GLUT4	SLC2A4	Muscle cells, Fat cells (Adipocytes)	Glucose/Dehydroacetic Acid	No	Computer model
I	GLUT2	SLC2A2	Intestine, Liver, Kidney, Beta cells	Glucose/Fructose/Galactose/Glucosamine/Dehydroacetic Acid	No	N/A
II	GLUT5	SLC2A5	Intestine, Kidney Muscle, Sperm, Brain	Fructose	N/A	Computer model
II	GLUT7	SLC2A7	Intestine, Colon	Fructose/Glucose	N/A	Computer model
II	GLUT9	SLC2A9	Kidney, Liver, Placenta, Colon	Urate/Fructose/Glucose	Yes	Computer model
II	GLUT11	SLC2A11	Muscle, Heart, Placenta, Kidney, Pancreas, Fat	Glucose	N/A	N/A
III	GLUT6	SLC2A6	Brain, Spleen	Glucose	N/A	N/A
III	GLUT8	SLC2A8	Testes, Brain, Fat, Liver, Spleen	Glucose/Fructose	N/A	N/A
III	GLUT10	SLC2A10	Heart, Lung	Glucose	N/A	N/A
III	GLUT12	SLC2A12	Insulin-sensitive tissues	Glucose/Fructose	N/A	N/A
III	GLUT13 (HMIT)	SLC2A13	Brain	Myo-inositol	N/A	N/A

Note: GLUT14 is grouped together with GLUT3 because GLUT14 has 94.5% identity with GLUT3.  
Abbreviation: N/A, no data available.

## 2. Saluran Kalium

Di hampir semua organisme terdapat berbagai macam saluran ion, yang paling banyak adalah saluran *kalium*. Saluran *kalium* mengontrol transportasi ion K<sup>+</sup> keluar dari dan masuk ke dalam sel. Saluran *kalium* memiliki struktur *helix trans membran* pada lapisan *lipid bilayer*. Berdasarkan struktur dan fungsinya, saluran *kalium* dikategorikan ke dalam empat kelas utama yaitu *Calcium activated potassium channel*, *Inwardly rectifying potassium channel*, *Tandem pore domain potassium channel* dan *Voltage gated potassium channel*.<sup>24</sup> *Calcium activated potassium channel*

<sup>22</sup> Bernard Thorens and Mike Mueckler, "Glucose Transporters in the 21st Century," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 298, no. 2 (February 2010): E141–E145.

<sup>23</sup> Chris Cheeseman and Wentong Long, "Structure of, and Functional Insight into the GLUT Family of Membrane Transporters," *Cell Health and Cytoskeleton* (October 2015): 167.

<sup>24</sup> Qie Kuang, Pasi Purhonen, and Hans Hebert, "Structure of Potassium Channels," *Cellular and Molecular Life Sciences* 72, no. 19 (October 13, 2015): 3677–3693.

merupakan saluran *kalium* yang dapat terbuka sebagai respons terhadap keberadaan ion kalsium atau molekul pensinyalan lainnya, *Inwardly rectifying potassium channel* merupakan saluran *kalium* yang dengan mudah melewati arus (muatan positif) ke arah dalam (ke dalam sel), *Tandem pore domain potassium channel* merupakan saluran *kalium* yang secara konstitutif terbuka atau memiliki aktivasi basal yang tinggi, seperti "saluran *kalium* istirahat" atau "saluran bocor" yang mengatur potensi membran negatif dari *neuron*, *Voltage gated potassium channel* merupakan saluran ion berpintu tegangan yang membuka atau menutup sebagai respons terhadap perubahan tegangan *transmembran*. Dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Kelas, sub kelas dan fungsi empat kelas saluran *kalium*

Kelas	Subkelas	Fungsi
<i>Calcium activated potassium channel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BK channel</li> <li>• SK channel</li> <li>• IK channel</li> </ul>	penghambatan sebagai respons terhadap peningkatan kalsium <i>intraseluler</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ROMK (Kir1.1)</li> </ul>	daur ulang dan sekresi kalium dalam nefron
<i>Inwardly rectifying potassium channel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voltage-gated (Kir2.x)</li> </ul>	fase repolarisasi akhir dan menstabilkan potensial istirahat dari potensial aksi pada <i>miosis</i> jantung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GPCR regulated (Kir3.x)</li> </ul>	memediasi efek penghambatan dari banyak GPCR
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATP-sensitive (Kir6.x)</li> </ul>	menutup ketika ATP tinggi untuk merangsang sekresi insulin
<i>Tandem pore domain potassium channel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TWIK (TWIK-1, TWIK-2, KCNK7)</li> </ul>	berkontribusi pada <i>resting potential</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TREK (TREK-1, TREK-2, TRAAK)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TASK (TASK-1, TASK-3, TASK-5)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TALK (TASK-2, TALK-1, TALK-2)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• THIK (THIK-1, THIK-2)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRESK</li> </ul>	
<i>Voltage gated potassium channel</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hERG (Kv11.1)</li> <li>• KvLQT1 (Kv7.1)</li> </ul>	repolarisasi potensial aksi dan membatasi frekuensi potensial aksi (gangguan pada saluran ini dapat menyebabkan disritmia)

Saluran *kalium* terdiri dari empat subunit protein baik *homotetramer* ataupun *heterotetramer*. Semua subunit saluran *kalium* memiliki struktur pori khusus yang berada di bagian atas

saluran dan bertanggung jawab untuk selektif *kalium*, disebut juga sebagai *loop filter*. *Loop filter* menseleksi air dari ion *kalium*, sehingga memungkinkannya masuk ke saluran.<sup>25</sup>

### 3. Saluran *Natrium*

Dalam beberapa hal, saluran  $\text{Na}^+$  paralel dengan aksi saluran  $\text{K}^+$ . Keduanya merupakan pembawa *difusi* terfasilitasi yang menghantarkan *kation* menuruni *gradien* elektrokimia ion. Dalam sel yang dapat dirangsang seperti *neuron*, *miosit*, dan beberapa *glia*, saluran  $\text{Na}^+$  bertanggung jawab untuk fase naik dari potensial aksi. Oleh karena itu agen yang memblokir saluran  $\text{Na}^+$  juga memblokir konduksi saraf, hal ini berlaku juga pada *neurotoksin* yang mematikan. Terdapat dua jenis saluran  $\text{Na}^+$ : *voltage gated* dan *ligand gated*.<sup>26</sup> Pembukaan saluran  $\text{Na}^+$  memiliki filter selektif yang menarik  $\text{Na}^+$ . Ion  $\text{Na}^+$  mengalir ke bagian yang menyempit dari saluran  $\text{Na}^+$  dimana saluran yang sempit ini cukup besar untuk memungkinkan lewatnya satu  $\text{Na}^+$  dengan satu air yang terikat.<sup>27</sup> Terdapat dua racun biologis yang sangat kuat, TTX (*Tetrodo Toxin*) dan STX (*Saxi Toxin*) yang sering terdapat dalam makanan laut yang telah membunuh dan melukai banyak manusia. Kedua racun tersebut menutup saluran  $\text{Na}^+$  dari sisi *ekstraseluler*. TTX ditemukan terutama pada ikan buntal tetapi juga pada ikan landak, dan mola – mola laut. TTX adalah *neurotoksin* kuat yang memblokir saluran  $\text{Na}^+$  tetapi tidak berpengaruh pada saluran  $\text{K}^+$ .<sup>28</sup>

### 4. Keseimbangan Zat Terlarut

Kekuatan pendorong untuk pergerakan zat terlarut *transmembran* dengan *difusi* sederhana atau pasif adalah ditentukan oleh perubahan energi bebas,  $\Delta G$

$$\Delta G = RT \ln [s'_0]/[s_0] + ZF\Delta\Psi$$

<sup>25</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

<sup>26</sup> *Voltage gate* merupakan type saluran yang dapat terbuka sebagai respon dari perbedaan tegangan di membran sel dan bersifat spesifik sedangkan *ligand gate* merupakan type saluran yang dapat terbuka setelah terjadi ikatan *ligand* dan bersifat non spesifik misal pada *reseptor acetylcholin* dan *reseptor GABA (Gama Amino Butiric Acid)*

<sup>27</sup> Nilan T. Jacob, "Drug Targets: Ligand and Voltage Gated Ion Channels," *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 6, no. 2 (January 28, 2017): 235.

<sup>28</sup> A. L. Goldin, "Resurgence of Sodium Channel Research," *Annual Review of Physiology* 63 (2001): 871–894.

$\Delta G$  adalah perubahan energi bebas

R adalah gas konstan

T adalah suhu dalam satuan Kelvin

$[s'_{\circ}]$  adalah konsentrasi zat terlarut di sisi kanan membran

$[s_{\circ}]$  adalah konsentrasi zat terlarut di sisi kiri membran

Z adalah muatan zat terlarut

F adalah Faraday

$\Delta\Psi$  adalah potensial listrik *trans membran*

Pergerakan zat terlarut akan berlanjut hingga  $\Delta G = 0$ . Jika  $\Delta G$  negatif, gerakan zat terlarut dibiarkan ke kanan (kondisi ini menguntungkan). Jika  $\Delta G$  positif, gerakan zat terlarut dari kanan ke kiri, kondisi ini tidak menguntungkan sehingga energi harus ditambahkan agar zat terlarut dapat mengalir dari kiri ke kanan. Agar mencapai kondisi equivalen maka diperlukan dua komponen yaitu gradien kimia *transmembran*  $[s'_{\circ}]/[s_{\circ}]$  dan gradien listrik *transmembran* ( $\Delta\Psi$ ). Pergerakan netto suatu zat terlarut ditentukan oleh kombinasi gradien kimia zat terlarut dan gradien yang melekat pada sel. Jika zat terlarut tidak memiliki muatan,  $Z=0$  (seperti halnya *glukosa*) maka bagian persamaan ( $ZF\Delta\Psi$ ) akan 0. Oleh karena itu, keseimbangan akhir distribusi *glukosa* melintasi membran akan memiliki konsentrasi *glukosa* internal sama dengan konsentrasi *glukosa* eksternal dan tidak tergantung pada  $\Delta\Psi$  atau potensial listrik. Pada keseimbangan untuk zat terlarut tak bermuatan,  $\Delta G = RT \ln [s'_{\circ}]/[s_{\circ}]$  dan  $\Delta G$  bisa nol jika  $[s'_{\circ}]=[s_{\circ}]$ . Situasi untuk zat terlarut bermuatan seperti  $K^+$  lebih rumit.  $\Delta G$  bersih ditentukan oleh kedua gradien kimia  $[s'_{\circ}]/[s_{\circ}]$  dan gradien listrik ( $\Delta\Psi$ ). Hasil  $\Delta\Psi$  dari jumlah semua zat terlarut bermuatan di kedua sisi membran, bukan hanya  $K^+$ . Oleh karena itu jika konsentrasi  $K^+$  lebih tinggi di dalam sel daripada di luar (gradien kimianya adalah tidak menguntungkan untuk penyerapan  $K^+$ ), untuk itu  $\Delta\Psi$  harus berada di arah yang benar (kondisi negatif) dan cukup besar untuk mendorong penyerapan  $K^+$  melawan gradien kimianya.<sup>278</sup>

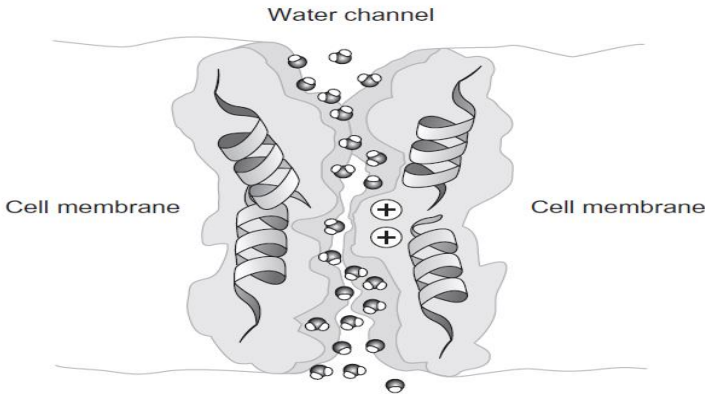
---

<sup>278</sup> Stillwell, "Membrane Transport."



## 5. *Aquaporin*

*Aquaporin* juga dikenal sebagai saluran air dan dianggap sebagai "pipa" sistem untuk sel". Selama beberapa dekade, terdapat anggapan bahwa terdapat kebocoran air dari membran biologis dengan berbagai proses. Namun kebocoran air ini tidak dapat menjelaskan pergerakan yang cepat dari air di beberapa sel. Meskipun sudah diprediksi bahwa terdapat pori – pori air didalam sel yang diasumsikan bocor, baru pada tahun 1992 Peter Agre di Universitas Johns Hopkins mengidentifikasi pori air *transmembran* yang kemudian disebut *aquaporin*. *Aquaporin* biasanya spesifik untuk *permeabilitas* air dan mengecualikan lewatnya zat terlarut lainnya.<sup>279</sup> Jenis *aquaporin* yang dikenal sebagai *aqua gliseroporin* dapat juga menghantarkan beberapa zat terlarut yang sangat kecil seperti *gliserol*,  $\text{CO}_2$ , *amonia*, dan *urea* melintasi membran. (Gambar 4.9.)<sup>280</sup>



Gambar 4.9 *Aquaporin*. Molekul air melalui saluran *Aquaporin*

## E. Transportasi Aktif

Karakteristik dari semua membran hidup adalah pembentukan dan pemeliharaan gradien *transmembran* dari semua zat terlarut termasuk garam, biokimia, *makromolekul*, bahkan air. Dalam sel hidup, gradien terbesar adalah  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$ . Konsentrasi  $\text{K}^+$  pada bagian dalam sel lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi  $\text{Na}^+$ , namun sebaliknya untuk konsentrasi  $\text{Na}^+$  diluar sel

<sup>279</sup> A. E. Hill, B. Shachar-Hill, and Y. Shachar-Hill, "What Are Aquaporins For?," *Journal of Membrane Biology* 197, no. 1 (January 1, 2004): 1–32.

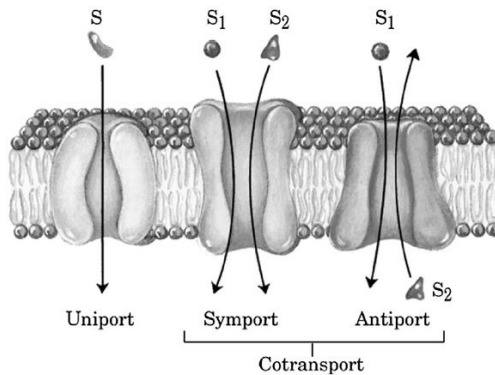
<sup>280</sup> Yumi Noda et al., "Aquaporins in Kidney Pathophysiology," *Nature Reviews Nephrology* 6, no. 3 (2010): 168–178.

lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi  $K^+$ . Konsentrasi khas dari sel dapat dilihat pada Tabel 4.5

Tabel 4.5 Konsentrasi  $Na^+$  dan  $K^+$  di dalam dan diluar sel

Cell interior:	400 mmol/L $K^+$ , 50 mmol/L $Na^+$
Cell exterior:	20 mmol/L $K^+$ , 440 mmol/L $Na^+$

Sel hidup juga akan menghasilkan  $\Delta\Psi$  dari -30 hingga -200 mV (tekanan negatif di dalam sel) dari semua zat terlarut ionik termasuk  $Na^+$  dan  $K^+$ . Gradien listrik dipertahankan tidak seimbang dalam sistem transportasi. *Transpor aktif* membutuhkan bentuk energi (sering dalam bentuk ATP) untuk menggerakkan pergerakan zat terlarut melawan gradien elektrokimianya, untuk menghasilkan nonequilibrium zat terlarut yang melintasi membran. Sejumlah istilah yang umum digunakan untuk menggambarkan berbagai jenis *transpor aktif* diantaranya *Uniport* dan *Cotransport*, sedangkan *Cotransport* dibagi menjadi dua yaitu *Symport* dan *Antiport* (Gambar. 4.10.).<sup>281</sup>



Gambar 4.10 Type *transpor aktif*

Perbedaan ketiga jenis *transpor aktif* tersebut dapat dilihat dalam Tabel 4.6.<sup>282</sup>

<sup>281</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

<sup>282</sup> Puja Majumder, Aditya Kumar Mallela, and Aravind Penmatsa, "Transporters Through the Looking Glass: An Insight into the Mechanisms of Ion-Coupled Transport and Methods That Help Reveal Them," *Journal of the Indian Institute of Science* 98, no. 3 (September 20, 2018): 283–300.

Tabel 4.6 Perbedaan *Uniport*, *Symport* dan *Antiport*

	<i>Uniport</i>	<i>Symport</i>	<i>Antiport</i>
Jumlah molekul yang diangkut	Satu molekul	Dua molekul	Dua molekul
Arah tranport	Satu molekul diangkut dari dalam atau dari luar	Dua molekul diangkut dalam arah yang sama	Dua molekul diangkut dalam arah yang berlawanan
Contoh	GLUT1 pada membran <i>eritrosit</i> yang membantu penyerapan <i>glukosa</i> .	<i>Symport natrium-glukosa</i> di lapisan usus kecil. Dua ion <i>natrium</i> dan satu molekul <i>glukosa</i> diangkut ke dalam sel <i>enterosit</i> .	Antiport <i>natrium-kalsium</i> dalam sel otot jantung. Tiga ion <i>natrium</i> dan satu ion <i>kalsium</i> diangkut dalam arah yang berlawanan.

## 1. Transpor Aktif Primer

*Transpor aktif* primer juga disebut *transpor aktif* langsung atau *uniport*. Ini melibatkan penggunaan energi (biasanya ATP) untuk secara langsung memompa zat terlarut melintasi membran melawan gradien elektrokimianya. Contoh *transpor aktif* primer yang paling banyak dipelajari adalah membran plasma  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. Contoh lainnya dari *transpor aktif* adalah sistem pembangkit redoks gradien  $\text{H}^+$  pada *mitokondria*, sistem pembangkit gradien  $\text{H}^+$  yang digerakkan oleh cahaya dari membran *tilakoid* pada proses *fotosintesis* dan pompa ATP-driven acid ( $\text{H}^+$ ) yang ditemukan di lapisan *epitel* lambung. Terdapat empat jenis sistem *transpor aktif* primer yang menggunakan ATP (Tabel 4.7).<sup>283</sup>

Tabel 4.7 Empat jenis system *transport aktif* yang menggunakan ATP

ATP-using primary active transport systems	Example
P-type	$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPase $\text{Ca}^{2+}$ pump $\text{H}^+$ acid pump
F-type	Mitochondrial ATP synthase Chloroplast ATP synthase
V-type	Vacuolar ATPase
ABC (ATP binding cassette transporter)	Many

## 2. $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPase

Protein *transpor aktif* yang paling penting adalah  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. Enzim ini menyumbang sepertiga dari pengeluaran energi

<sup>283</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

manusia dan sering disebut sebagai "alat pacu jantung untuk metabolisme."  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase telah dipelajari secara ekstensif selama lebih dari 50 tahun. Enzim ini ditemukan pada tahun 1957 oleh Jens Skou, 40 tahun kemudian, dianugerahi Hadiah Nobel Kimia tahun 1997.<sup>284</sup>

Mekanisme kerja enzim ini diungkap dengan penemuan senyawa bahan alam dari hutan Afrika yaitu *ouabain*. Senyawa ini merupakan *glikosida* jantung yang pertama kali ditemukan dalam racun yang ditambahkan ke ujung panah berburu suku Somalia. Sebenarnya nama *ouabain* berasal dari kata Somalia *waabaayo* yang berarti "racun panah." Sumber *ouabain* adalah biji matang dan kulit tanaman Afrika tertentu dan *ouabain* cukup ampuh untuk membunuh kuda nil dengan sebuah panah tunggal. Selama beberapa dekade setelah penemuannya, *ouabain* secara rutin digunakan untuk mengobati *fibrilasi atrium* dan gagal jantung *kongesif* pada manusia. Baru – baru ini, *ouabain* telah digantikan oleh *digoxin*, yang merupakan *glikosida* jantung yang secara struktural lebih *lipofilik*.

Terdapat beberapa hal penting tentang  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase yaitu:

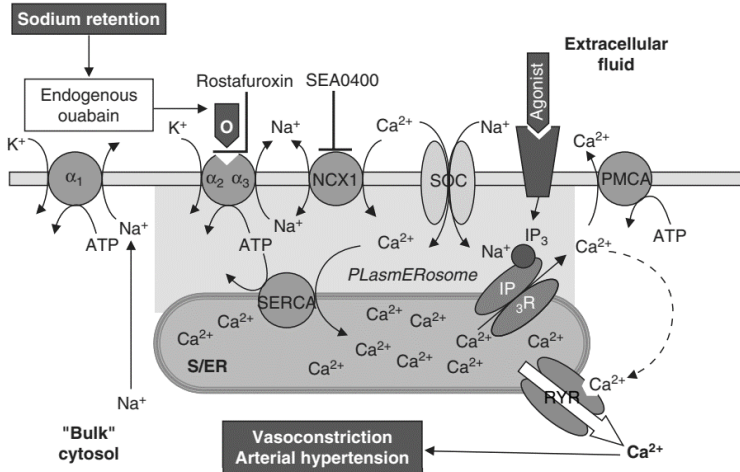
- a.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase adalah contoh *transpor aktif* primer.
- b.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase dapat dihambat oleh *ouabain* yang merupakan senyawa *glikosida* jantung.
- c. *Ouabain* berikatan dengan permukaan luar  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase dan memblokir transpor  $\text{K}^+$  ke dalam sel dan  $\text{Na}^+$  keluar sel yang dapat menyebabkan peningkatan kadar *natrium* dan *kalsium* di dalam sel sehingga menyebabkan *vasokonstriksi* pada dinding pembuluh darah arteri yang dapat menyebabkan terjadinya *hipertensi* (Gambar 4.11)<sup>285</sup>
- d.  $\text{Na}^+$  mengikat lebih baik dari dalam sel.  $\text{K}^+$  mengikat lebih baik dari luar sel.
- e. ATP memfosforilasi *asam aspartat* pada enzim dari dalam sel.
- f. Fosforilasi terkait dengan transportasi  $\text{Na}^+$
- g. Defosforilasi terkait dengan transportasi  $\text{K}^+$ .
- h. Defosforilasi<sup>286</sup> dihambat oleh *ouabain*.

---

<sup>284</sup> Michael V. Clausen, Florian Hilbers, and Hanne Poulsen, "The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease," *Frontiers in Physiology* 8, no. JUN (2017): 1–16.

<sup>285</sup> Wilhelm Schoner and Georgios Scheiner-Bobis, "Endogenous and Exogenous Cardiac Glycosides and Their Mechanisms of Action," *American Journal of Cardiovascular Drugs* 7, no. 3 (2007): 173–189.

<sup>286</sup> Fosforilasi dan defosforilasi adalah dua proses penting dalam proses fisiologis organisme hidup. Fosforilasi dan defosforilasi protein sangat penting untuk pensinyalan sel, pembelahan sel, translasi protein, metabolisme, dan kelangsungan hidup. fosforilasi dan defosforilasi terjadi di semua jenis substrat protein seperti protein struktural, enzim, saluran membran, molekul pensinyalan,



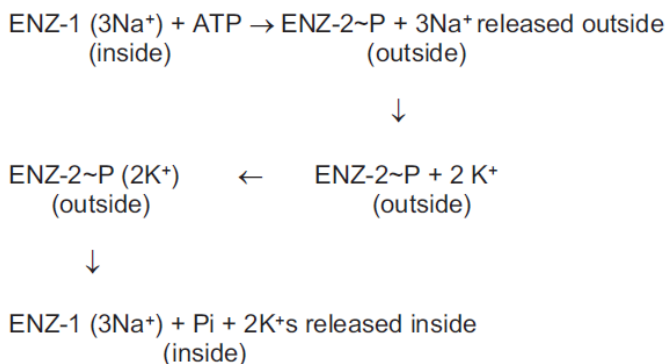
Gambar 4.11 Model PlasmERosome yang diinduksi oleh *ouabain*

Mekanisme Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase didasarkan pada mekanisme bolak – balik antara dua konformasi ENZ (*Enzym*) -1 dan ENZ-2 (Gambar 4.12). Tiga ikatan Na dari dalam menjadi satu konformasi dengan Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase menjadi ENZ-1. Kemudian mengalami *fosforilasi* oleh ATP menyebabkan perubahan konformasi menghasilkan ENZ-2 ~ P. ENZ-2 ~ P tidak mengikat Na<sup>+</sup>, tetapi mengikat dua ion K<sup>+</sup>. Oleh karena itu tiga ion Na<sup>+</sup> dilepaskan ke luar dan dua K<sup>+</sup> ion terikat dari luar menghasilkan ENZ-2~P (2K<sup>+</sup>). Setelah *hydrolysis*<sup>287</sup> ~ P, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (ENZ II) kembali ke konformasi ENZ-1 asli yang melepaskan dua ion K<sup>+</sup> dan mengikat tiga ion Na<sup>+</sup> dari dalam. *Ouabain* memblokir langkah *defosforilasi*.<sup>288</sup>

dll. Pengaturan reaksi *fosforilasi* dan *defosforilasi* secara kolektif disebut *fosforegulasi*. Perbedaan utama antara *fosforilasi* dan *defosforilasi* adalah pada *fosforilasi* terjadi penambahan gugus *fosfat* ke molekul oleh *protein kinase*. Sementara itu, *defosforilasi* terjadi penghilangan gugus *fosfat* dari molekul oleh *hidrolase*, terutama oleh *fosfatase*.

<sup>287</sup> *Hydrolysis* berasal dari kata Yunani *hydro* yang berarti air dan *lysis* yang diterjemahkan menjadi kata memutuskan atau melepaskan. Jadi *hydrolysis* adalah setiap reaksi kimia di mana molekul air memutuskan satu atau lebih ikatan kimia. Biasanya dalam *hydrolysis* molekul air menempel pada dua bagian molekul. Satu molekul dalam suatu zat akan mendapatkan ion H<sup>+</sup> dan molekul lainnya menerima gugus OH<sup>-</sup>. Terdapat beberapa jenis *Hydrolysis* diantaranya *hydrolysis* asam dan basa, *hydrolysis* garam, *hydrolysis ester*, ATP.

<sup>288</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

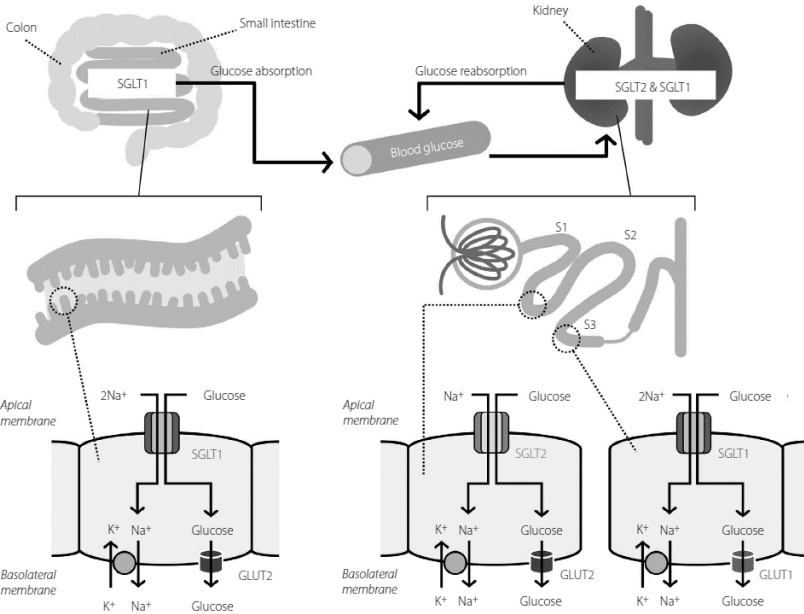
Gambar 4.12 Mekanisme Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase

### 3. Transpor Aktif Sekunder

Sistem *transpor aktif* sekunder (juga dikenal sebagai *cotranspor*) terdiri dari dua fungsi yang terpisah. Pertama adalah pergerakan ion yang bergantung pada energi (misalnya, H<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, atau K<sup>+</sup>) yang menghasilkan gradien elektrokimia ion sehingga dapat melintasi membran. Gradien ion ini digabungkan dengan pergerakan zat terlarut baik dalam arah yang sama (*simport*) atau dalam arah yang berlawanan (*antiport*), lihat Gambar 6.10. Keduanya merupakan pergerakan ion yang dipompa ke bawah gradien elektrokimianya dengan *difusi* terfasilitasi. Tujuan dari kedua jenis co-transportasi ini adalah untuk menggunakan energi dalam gradien elektrokimia untuk mendorong pergerakan zat terlarut lain melawan gradien. Contoh *symport* adalah SGLT (*Sodium Glucose Linked Transporter*) 1 di epitel usus dan SGLT (*Sodium Glucose Linked Transporter*) 2 di ginjal dapat dilihat pada Gambar 4.13. perbedaan SGLP 1 dan SGLP 2 dapat dilihat pada Tabel 4.8. <sup>289</sup> SGLT menggunakan energi dalam gerakan *transmembran* menurun saluran Na<sup>+</sup> untuk mengangkut *glukosa* melintasi membran melawan gradien *glukosa* yang menanjak sehingga *glukosa* dapat diangkut ke dalam aliran darah. <sup>290</sup>

<sup>289</sup> Ryuhei Sano, Yuichi Shinozaki, and Takeshi Ohta, "Sodium-Glucose Cotransporters: Functional Properties and Pharmaceutical Potential," *Journal of Diabetes Investigation* 11, no. 4 (2020): 770–782.

<sup>290</sup> Ernest M. Wright, "Renal Na<sup>+</sup> + -Glucose Cotransporters," *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 280, no. 1 (January 1, 2001): F10–F18.



Gambar 4.13 SGLP 1 dan SGLP 2

Tabel 4.8 Perbedaan SGLP 1 dan SGLP 2

Characteristics	SGLT1	SGLT2
Site	Site Mostly in small intestine some kidney, heart, brain etc.	Mainly in kidney
Renal location	S3 segment of proximal tubules	S1 and S2 segments of proximal tubules
Sugar selectivity	Glucose = galactose	Glucose galactose
Sodium/glucose stoichiometry	1:2	1:1
Affinity for glucose	High (0.5 mmol/L)	Low (2 mmol/L)
Glucose transport capacity	Low	High

#### 4. Transportasi *Laktosa* Bakteri

Sistem *symport* aktif sekunder untuk penyerapan *laktosa* di *Escherichia Coli* ditunjukkan pada Gambar 4.14.<sup>291</sup> Penyerapan *laktosa* didorong melalui saluran oleh gradien H<sup>+</sup> yang dihasilkan oleh sistem transpor elektron bakteri. Persamaan energi bebas untuk

<sup>291</sup> Haoran Sun, "Equilibrium Properties of E. Coli Lactose Permease Symport—A Random-Walk Model Approach," *PLoS ONE* 17, no. 2 February (2022): 1–21.

transportasi dijelaskan di atas ( $\Delta G = RT \ln [s'_0]/[s_0] + ZF\Delta\Psi$ ) namun untuk kasus yang menggunakan gradien  $H^+$  menggunakan rumus:

$$\Delta\mu_{H^+} = \Delta\Psi - RT/nF \Delta pH$$

$\Delta\mu_{H^+}$  adalah gaya gerak proton

$\Delta\Psi$  adalah potensial listrik *transmembran*

R adalah konstanta gas

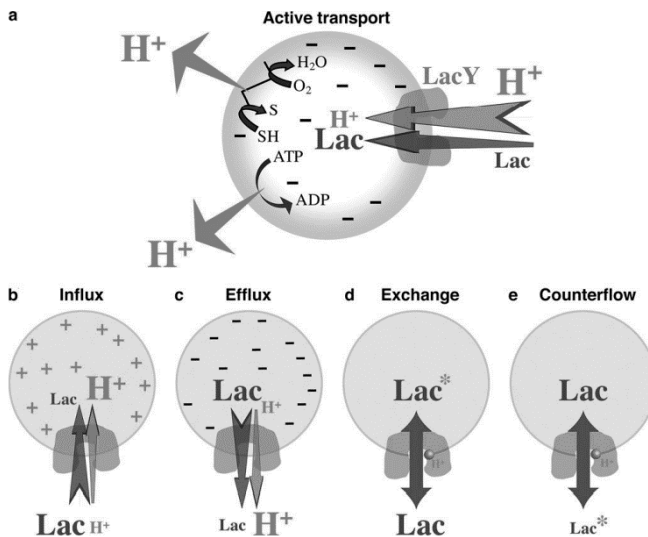
T adalah suhu dalam Kelvin

$n$  adalah muatan zat terlarut (+1 untuk proton)

F adalah Faraday

$\Delta pH$  adalah gradien pH *transmembran*

Kekuatan  $H^+$  (disebut juga kekuatan motif proton) dapat mendorong penyerapan *laktosa*. kemampuan ini merupakan kombinasi dari gradien listrik dan gradien pH (Gambar 5.14).<sup>292</sup>



Gambar 4.14 Sistem *symport* aktif sekunder untuk penyerapan *laktosa* pada *Escherichia Coli*

Meskipun penyerapan laktosa merupakan gabungan gradien pada *transmembran*, namun masih dimungkinkan untuk mengambil *laktosa* walaupun gradien pH nol (jika  $\Delta\Psi$  cukup besar).<sup>293</sup>

<sup>292</sup> Yan Song, "It Takes Two to Tango: The Dance of Cell Fate Specification," *Developmental Biology* 490, no. 7 (2022): 125.

<sup>293</sup> Stillwell, "Membrane Transport."



## 5. Metabolisme Vektor (Translokasi Grup)

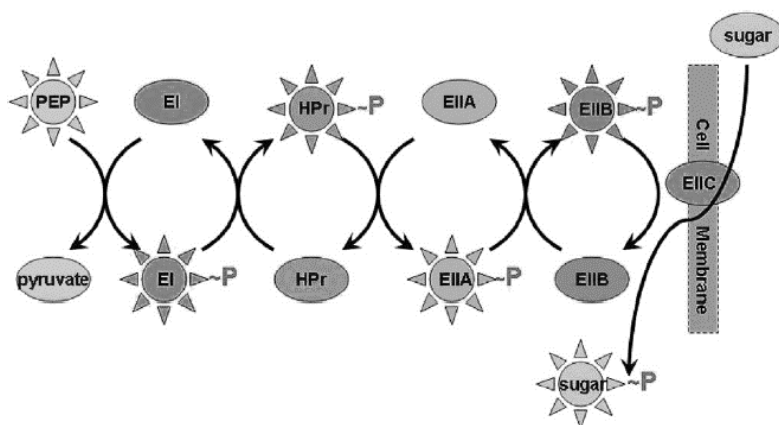
Metabolisme vektor merupakan enzim yang larut dalam air yang mengubah substrat ke produk tanpa arah. Mitchell berpendapat bahwa banyak enzim yang merupakan bagian integral protein membran memiliki orientasi *transmembran* tertentu. Ketika enzim ini mengubah substrat menjadi produk, mereka melakukannya dalam satu arah saja. Mitchell memperluas konsep dasar ini dengan "hipotesis kemiosmotik" yaitu sintesis ATP dalam *fosforilasi oksidatif*. Untuk ide revolusioner ini, Mitchell dianugerahi Hadiah Nobel 1997 di bidang Kimia. Metabolisme vektor telah digunakan untuk menggambarkan mekanisme beberapa membran sistem transportasi. Misalnya, telah dilaporkan dalam beberapa kasus penyerapan *glukosa* ke dalam sel mungkin lebih cepat jika sumber *glukosa* eksternal adalah *sukrosa* daripada *glukosa* bebas. Melalui reaksi *transmembran* vektor, sukrase yang terikat membran dapat mengubah *sukrosa* menjadi *glukosa* internal ditambah *fruktosa* lebih cepat daripada transpor langsung *glukosa* melalui sistem transpornya. Salah satu jenis transportasi vektor yang merupakan translokasi Grup, yaitu PTS (*Phospho Transferase System*) ditemukan oleh Saul Roseman pada tahun 1964.<sup>294</sup>

PTS adalah sistem *transpor aktif* multikomponen yang menggunakan energi *intraseluler* PEP (*Phospho Enol Pyruvate*) untuk mengambil gula *ekstraseluler* pada bakteri, diantaranya *glukosa*, *fruktosa*, *manitol* dan *selobiosa*. Sistem transport ini melibatkan komponen sistem yang meliputi membran plasma dan enzim *sitosol*. Dimulai dari PEP yang merupakan senyawa *terfosforilasi* energi tinggi ( $\Delta G$  *hydrolysis* adalah  $-61,9$  kJ/mol) yang menggerakkan sistem. energi tinggi gugus *fosforil* ditransfer melalui brigade kelompok enzim dari PEP ke *glukosa* yang menghasilkan *glukosa-6-fosfat* dalam beberapa langkah (PEP/EI/HPr/ EIIA/EIIB/EIIC/*glukosa-6-fosfat*). Urutannya digambarkan lebih detail di Gambar 4.15. HPr (*Heat stable Protein*) membawa energi tinggi  $\sim P$  dari E (*Enzim*) I menjadi EIIA. EIIA mentransfer  $\sim P$  ke EIIB yang berada di sebelah dalam membran di mana ia mengambil *glukosa* dari EIIC *transmembran* dan mengalami *fosforilasi* untuk menghasilkan *glukosa-6-fosfat*. *Glukosa* yang diangkut melintasi membran, tidak pernah muncul di dalam sel sebagai *glukosa* bebas melainkan sebagai *glukosa-6-fosfat*. *Glukosa* bebas bisa kembali keluar dari sel melalui *transporter glukosa*, tetapi *glukosa-6-fosfat* terperangkap di dalam sel di mana *glukosa-6-fosfat* dapat dengan cepat dimetabolisme melalui proses *glikolisis*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *translokasi grup*

---

<sup>294</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

adalah sebuah proses pengangkutan zat terlarut yang muncul dalam bentuk yang berbeda segera setelah melintasi membran.<sup>295</sup>

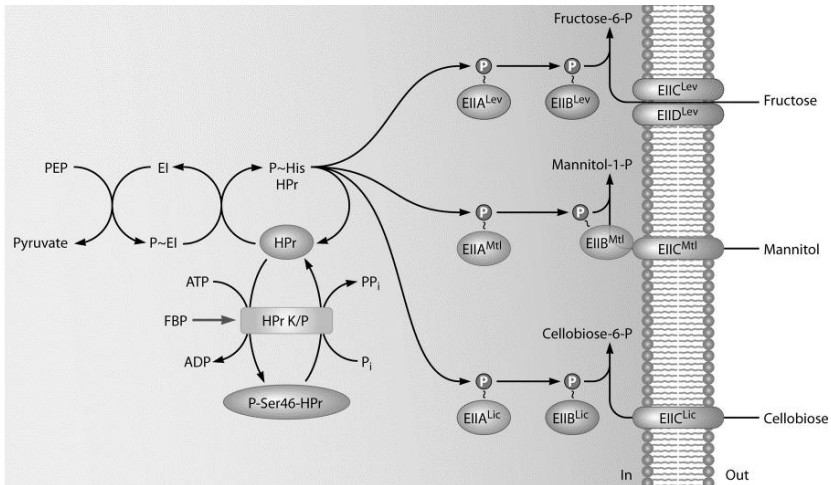


Gambar 4.15 Sistem PTS bakteri untuk transport *glukosa*

Selain *glukosa*, komponen gula lainnya yaitu *fruktosa*, *manitol* dan *selobiosa* ditunjukkan pada skema *Bacillus Subtilis*. skema kaskade *fosforilasi* yang dibentuk oleh komponen PTS *Bacillus Subtilis* diperlukan untuk penyerapan *fruktosa* (PTSLev), *manitol* (PTSMtl), dan *selobiosa* (PTSLic). Dua komponen PTS umum yaitu EI dan HPr memfosforilasi EIIA yang spesifik untuk karbohidrat tertentu. *B. subtilis* berisi sembilan PTS lengkap, enam PTS tidak memiliki komponen EIIA, dan satu PTS tidak memiliki komponen EIIA dan EIIB. Untuk tujuh PTS yang tidak lengkap komponen EIIA dan EIIB, kemungkinan besar dari PTS lain dari satu keluarga yang mungkin berperan dalam melengkapi fungsi transportasi dan fosforilasi. Namun demikian, PTS biasanya menunjukkan kekhususan gula yang berbeda. P~EIIA mentransfer gugus fosforil ke EIIB serumpunnya yang akhirnya memfosforilasi karbohidrat terikat ke EIIC pada membran integral yang sesuai atau untuk PTS spesifik *fruktosa*, ke EIIC dan EIID. Karbohidrat terfosforilasi selanjutnya dilepaskan ke dalam sitoplasma. Sementara kaskade fosforilasi PTS untuk selobiosa dan *fruktosa* dibentuk oleh EI, HPr, dan dua protein EIIA dan EIIB yang berbeda, komponen EIIB dari PTSMtl menyatu ke ujung C dari domain EIIC dan melekat pada

<sup>295</sup> José A. Márquez et al., "Structure of the Full-Length Enzyme I of the Phosphoenolpyruvate-Dependent Sugar Phosphotransferase System," *Journal of Biological Chemistry* 281, no. 43 (2006): 32508–32515.

sisi *sitoplasma* membran. *Fosforilasi* HPr yang distimulasi FBP (*fruktosa-1,6-bifosfat*) membutuhkan ATP pada Ser-46 serta *defosforilasi* P-Ser-HPr, yang mengikuti reaksi *fosforolisis* dengan P-Ser-HPr dan  $P_i$  menjadi substrat HPr Ppi (*Pirofosfat*). Lihat Gambar 4.16.<sup>296</sup>



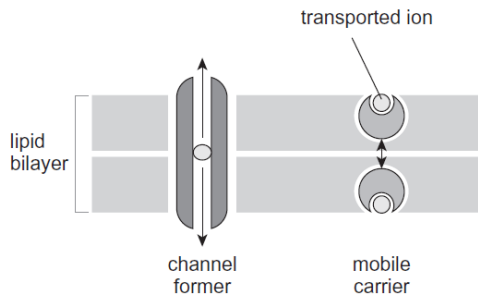
Gambar 4.16 Sistem PTS *Bacillus Subtilis* untuk transport *fruktosa*, *manitol* dan *selobiosa*

## F. Ionophore

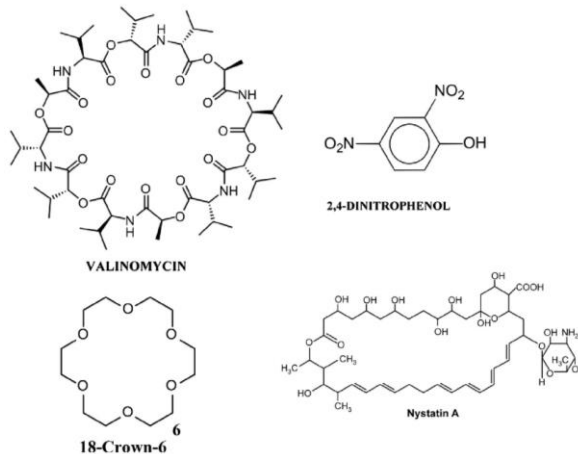
Istilah *ionophore* berarti "pembawa ion." *Ionophore* adalah molekul kecil yang larut dalam lemak, biasanya berasal dari mikroba yang fungsinya untuk menghantarkan ion melintasi membran. Secara struktural *ionophore* mengandung senyawa *hidrofilik* pada bagian pusatnya dan bagian *hidrofobik* yang berinteraksi dengan membran sel. *Ionophore* merupakan pembawa *difusi* yang terfasilitasi untuk mengangkut ion menuruni gradien elektrokimia. *Ionophore* dapat dibagi menjadi dua bentuk dasar yaitu *channel formers* dan *mobile carriers* (Gambar 4.17). *Channel formers* memiliki struktur yang memungkinkan banyak ion pada suatu waktu untuk dengan cepat mengalir melintasi membran. *Channel formers* biasanya berupa protein besar yang dapat mempertahankan kemampuannya untuk mentransfer ion pada suhu rendah, tidak seperti *ionophore mobile carriers*. Contoh

<sup>296</sup> Josef Deutscher et al., "The Bacterial Phosphoenolpyruvate:Carbohydrate Phosphotransferase System: Regulation by Protein Phosphorylation and Phosphorylation-Dependent Protein-Protein Interactions," *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 78, no. 2 (2014): 231–256.

*ionophore channel formers* diantaranya *Nistatin*.<sup>297</sup> Sedangkan *mobile carriers* mengikat ion pada salah satu sisi membran kemudian larut dalam membran dan melintasi membran *bilayer*, kemudian melepaskan ion pada sisi lain. *Mobile carriers* hanya dapat membawa satu ion pada satu waktu. *Ionophore* ini tidak dapat mengangkut ion di bawah suhu yang sangat rendah. Contoh *ionophore mobile carriers* diantaranya *valinomisin*. Terdapat beberapa jenis *ionophore* yang cukup penting diantaranya  $K^+$  *ionophore valinomycin*, *proton ionophore 2,4-dinitrophenol*, *synthetic crown ethers*, dan *channel-forming ionophore nystatin* (Gambar. 4.18).<sup>298</sup>



Gambar 4.17 Dua bentuk dasar *Ionophoree*



Gambar 4.18 Jenis *Ionophoree*

<sup>297</sup> Jeffrey C. Freedman, *Ionophores in Planar Lipid Bilayers, Cell Physiology Source Book: Essentials of Membrane Biophysics*, Fourth Ed. (Elsevier Inc., 2011), h. 61–66

<sup>298</sup> Stillwell, “Membrane Transport.”

## 1. Valinomycin

*Valinomycin* adalah senyawa NRP (*Non Ribosomal Peptide*) yang pertama kali diisolasi dari *Streptomyces Fulvissimus*. *Valinomycin* awalnya diisolasi sebagai senyawa antibiotik terhadap *Mycobacterium Tuberculosis*. *Valinomycin* juga merupakan senyawa alami pertama yang dikenal sebagai *ionophor* dengan aktivitas antibiotik. Belakangan ini banyak penelitian menunjukkan beragam aktivitas biologis dari *valinomycin* diantaranya antijamur, antivirus, insektisida hingga antitumor.<sup>299</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *valinomycin* dapat berperan sebagai aktivator *mitophagy* yang memainkan peran positif dalam pengobatan penyakit *Parkinson*<sup>300</sup> dan penyakit *Alzheimer*.<sup>301</sup> Seperti kita ketahui bahwa *mitokondria* adalah kompartemen *subselular* yang dinamis dan multifungsi membentuk *retikulum* yang canggih dan saling berhubungan.<sup>302</sup> *Mitokondria* memainkan peran penting dalam berbagai proses mendasar, termasuk produksi ATP, biosintesis hormon steroid, metabolisme dan pensinyalan Ca<sup>2+</sup>, homeostasis besi, *β*-oksidasi asam lemak, pengaturan kontak antar *organel heterotipik*, khususnya dengan ER (*Endoplasmic Reticulum*), dan kematian sel.<sup>303</sup> Kualitas dan fungsi *mitokondria* harus dikontrol secara ketat untuk memastikan ketersediaan substrat metabolik dan untuk mencegah pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan agen pengoksidasi. Selain itu, *mitokondria* mengandung kurang lebih 1000 protein terutama terletak di matriks,<sup>304</sup> dan pemeliharaan *proteostasis* melibatkan komponen dalam *mitokondria* diantaranya HSP (*Heat Shock Proteins*), *chaperonin*, dan *protease*.

---

<sup>299</sup> Shuhui Huang et al., "The Nonribosomal Peptide Valinomycin: From Discovery to Bioactivity and Biosynthesis," *Microorganisms* 9, no. 4 (2021): 1–22.

<sup>300</sup> Aleksandar Rakovic et al., "PINK1-Dependent Mitophagy Is Driven by the UPS and Can Occur Independently of LC3 Conversion," *Cell Death & Differentiation* 26, no. 8 (August 30, 2019): 1428–1441.

<sup>301</sup> Xiaomin Xiong et al., "Study of Mitophagy and ATP-Related Metabolomics Based on  $\beta$ -Amyloid Levels in Alzheimer's Disease," *Experimental Cell Research* 396, no. 1 (November 2020): 112266.

<sup>302</sup> Brian Glancy et al., "Power Grid Protection of the Muscle Mitochondrial Reticulum," *Cell Reports* 19, no. 3 (April 2017): 487–496.

<sup>303</sup> Laura L. Lackner, "The Expanding and Unexpected Functions of Mitochondria Contact Sites," *Trends in Cell Biology* 29, no. 7 (July 2019): 580–590.

<sup>304</sup> Hyun-Woo Rhee et al., "Proteomic Mapping of Mitochondria in Living Cells via Spatially Restricted Enzymatic Tagging," *Science* 339, no. 6125 (March 15, 2013): 1328–1331.

Dalam menanggapi stresor tertentu (termasuk *hipoksia*, stimulasi *sitokin*, perubahan potensial membran *mitokondria*, dan masuknya *kalsium*) *mitokondria* dapat menghasilkan tingkat ROS yang berlebihan.<sup>305</sup> Untuk mengatasi gangguan homeostatis, sel telah mengembangkan beberapa mekanisme *quality control* yang saling bergantung pada tingkat molekuler, organel, dan seluler yang bertujuan untuk mempertahankan atau memulihkan fungsi.<sup>306</sup> Jalur yang mengatur pergantian *mitokondria* dan *homeostasis* secara kolektif disebut sebagai MQC (*Mitochondrial Quality Control*), termasuk mekanisme perbaikan DNA, penghilangan ROS, *chaperones* dan enzim *proteolitik*, UPS (*Ubiquitin Proteasome System*) dan UPR<sup>Mt</sup> (*Unfolded Protein Response Mitochondria-specific*). Fusi *mitokondria* dan dinamika fisi, serta biogenesis dan *degradasi mitokondria*, juga penting untuk kontrol kualitas organel dan memelihara jaringan *mitokondria*.<sup>307</sup> Dalam kondisi stres, peristiwa fusi dan fisi *mitokondria* memicu pencampuran konten antara kompartemen yang perlu diperbaiki (fusi) dan pemisahan organel yang rusak (fisi asimetris).<sup>308</sup> Setelah perubahan dalam proteostasis, UPR<sup>Mt</sup> dengan cepat diaktifkan untuk mengurangi penumpukan protein yang salah lipatan di kompartemen melalui induksi *transkripsi chaperones mitokondria* dan *protease*. Secara khusus, aktivasi UPR<sup>Mt</sup> pada *mamalia* (termasuk manusia) memungkinkan translokasi nuklir ATF5 (*Activating Transcription Factor 5*) sehingga menghasilkan ekspresi *gen efektor* hilirnya seperti HSP22, HSP60, HSP70, CHOP (*C/EBP Homologous Protein*), LonP1 (*matriks protease lon protease homolog*), dan ClpP (*ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit*).<sup>309</sup> UPR<sup>Mt</sup> erat kaitannya dengan *mitophagy*.

---

<sup>305</sup> Yu Sun et al., “ROS Systems Are a New Integrated Network for Sensing Homeostasis and Alarming Stresses in Organelle Metabolic Processes,” *Redox Biology* 37 (October 2020): 101696.

<sup>306</sup> Iryna Bohovych, Sherine S.L. Chan, and Oleh Khalimonchuk, “Mitochondrial Protein Quality Control: The Mechanisms Guarding Mitochondrial Health,” *Antioxidants and Redox Signaling* 22, no. 12 (2015): 977–994.

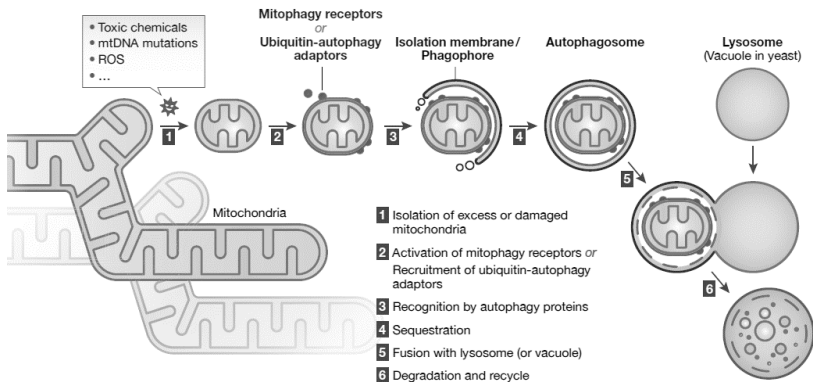
<sup>307</sup> Christina Ploumi, Ioanna Daskalaki, and Nektarios Tavernarakis, “Mitochondrial Biogenesis and Clearance: A Balancing Act,” *The FEBS Journal* 284, no. 2 (January 11, 2017): 183–195.

<sup>308</sup> Verónica Eisner, Martin Picard, and György Hajnóczky, “Mitochondrial Dynamics in Adaptive and Maladaptive Cellular Stress Responses,” *Nature Cell Biology* 20, no. 7 (2018): 755–765.

<sup>309</sup> Christopher J. Fiorese et al., “The Transcription Factor ATF5 Mediates a Mammalian Mitochondrial UPR,” *Current Biology* 26, no. 15 (August 2016): 2037–2043.

*Mitophagy* adalah proses multistep yang bertanggung jawab atas *degradasi* selektif *mitokondria* yang rusak / disfungsional melalui proses *autophagy*.<sup>310</sup> Hal ini sangat penting untuk menjaga homeostasis *mitokondria* untuk meningkatkan kualitas *mitokondria*.<sup>311</sup> Proses *mitophagy* terjadi melalui reseptor membran luar *mitokondria* yang spesifik, atau molekul *ubiquitin* yang terkonjugasi dengan protein pada permukaan *mitokondria* yang mengarah pada pembentukan *autofagosom* di sekitar *mitokondria* (Gambar 4.19). Penghilangan *mitokondria* yang dimediasi *mitofag* memainkan peran penting dalam banyak proses termasuk perkembangan embrionik awal, *diferensiasi* sel, peradangan, dan *apoptosis*. Cacat dalam mitofag terkait dengan berbagai kondisi patologis seperti *neurodegeneratif*, gagal jantung, kanker, dan penuaan.<sup>312</sup>

Saat ini *valinomycin* juga ditambahkan ke pakan ternak sebagai antibiotik dan aditif peningkat pertumbuhan. Baru – baru ini *valinomycin* telah dilaporkan sebagai agen yang paling ampuh melawan SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory-Syndrome Corona Virus*).<sup>313</sup>



Gambar 4.19 Proses *Mitophagy*

<sup>310</sup> Konstantinos Palikaras, Eirini Lionaki, and Nektarios Tavernarakis, “Mechanisms of Mitophagy in Cellular Homeostasis, Physiology and Pathology,” *Nature Cell Biology* 20, no. 9 (September 28, 2018): 1013–1022.

<sup>311</sup> Sarah Pickles, Pierre Vigié, and Richard J. Youle, “Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance,” *Current Biology* 28, no. 4 (February 2018): R170–R185.

<sup>312</sup> Mashun Onishi et al., “Molecular Mechanisms and Physiological Functions of Mitophagy,” *The EMBO Journal* 40, no. 3 (2021): 1–27.

<sup>313</sup> Yi-Qiang Cheng, “Deciphering the Biosynthetic Codes for the Potent Anti-SARS-CoV Cyclodepsipeptide Valinomycin in *Streptomyces Tsusimaensis* ATCC 15141,” *ChemBioChem* 7, no. 3 (March 6, 2006): 471–477.

Secara sederhana *valinomycin* menyerupai *peptida siklik*. Namun setelah lebih seksama *valinomycin* sebenarnya despsi *peptida* (gabungan 12-unit *peptida/dodeca*) di mana ikatan *asam amino peptida* diselingi dengan ikatan *ester amino alkohol*. Hubungan antar molekul diikat secara bersama – sama dan bergantian antara *ester nitrogen* (ikatan *peptida*) dan *ester oksigen*. Unit dari *valinomycin* adalah D- dan L-*valin* (oleh karena itu namanya "*valinomycin*"), *asam hidrosivalerat* dan *asam L-laktat*. Struktur melingkar dari makrosiklik molekul dengan 12 *oksigen karbonil* menghadap bagian dalam cincin tempat untuk mengikat  $K^+$  tunggal. Permukaan luar *valinomycin* dilapisi dengan sembilan rantai samping *hidrofobik* dari D- dan L-*valin* dan *asam L-hidrosivalerat*. Konstanta pengikatan untuk  $K^+$ -*valinomycin* adalah  $10^6$  sedangkan  $Na^+$ -*valinomycin* hanya 10. Hal ini menunjukkan tingkat selektivitas tinggi yang dimiliki *valinomycin* terhadap  $K^+$  daripada  $Na^+$ . *Valinomycin* memiliki permukaan berminyak yang mudah larut dalam membran *lipid bilayer*, membawa  $K^+$  melintasi membran menuruni gradien elektrokimia. Lihat Gambar 4.20.<sup>314</sup> *Valinomycin* disebut juga sebagai *potasium ionophore* oleh Bernard Pressman di awal 1960-an.<sup>315</sup> Bernard melaporkan bahwa *valinomycin* yang merupakan salah satu jenis antibiotik, merangsang penyerapan  $K^+$  dan pengeluaran  $H^+$  dari *mitokondria*. Banyak penelitian menunjukkan bahwa *valinomycin* menghilangkan zat esensial gradien elektrokimia *transmembran* yang menyebabkan perubahan metabolisme yang luar biasa di banyak organisme termasuk mikroorganisme. Karena alasan inilah *valinomycin* diakui sebagai antibiotik jauh sebelum diidentifikasi sebagai *ionophore*.<sup>316</sup>

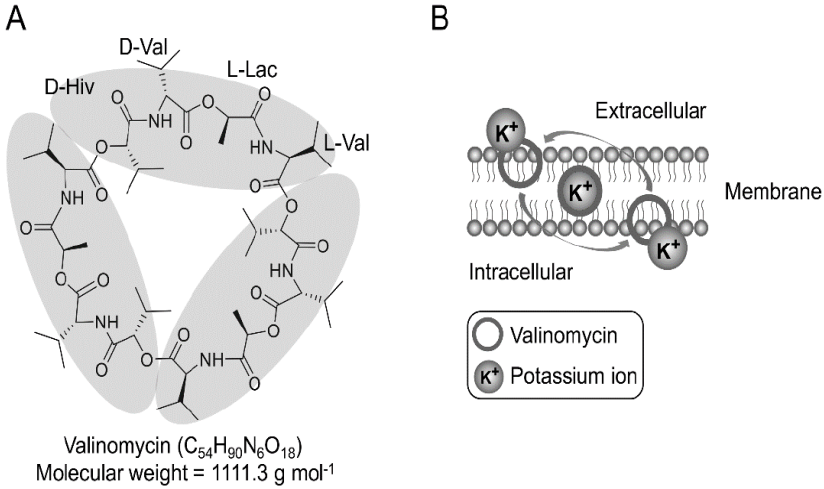
---

<sup>314</sup> Huang et al., "The Nonribosomal Peptide Valinomycin: From Discovery to Bioactivity and Biosynthesis."

<sup>315</sup> W. Junge and R. Schmid, "The Mechanism of Action of Valinomycin on the Thylakoid Membrane - Characterization of the Electric Current Density," *The Journal of Membrane Biology* 4, no. 1 (1971): 179–192.

<sup>316</sup> Stillwell, "Membrane Transport."



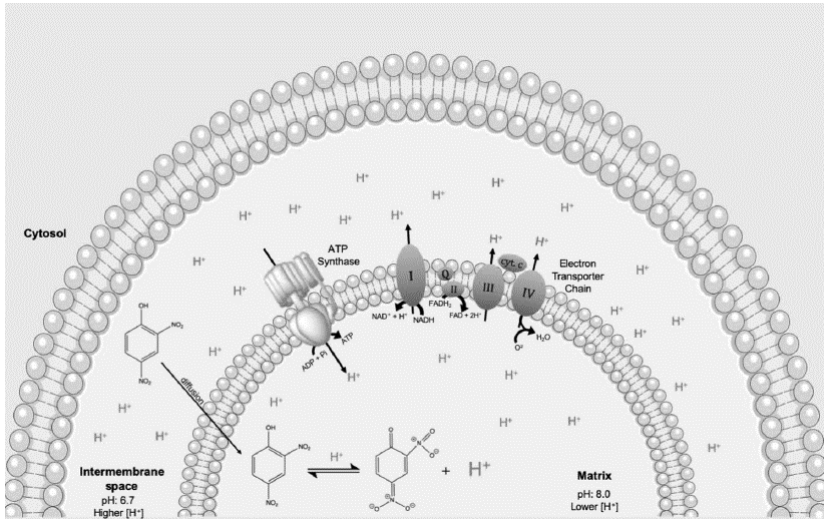


Gambar 4.20 (A) Struktur kimia *valinomycin* dan (B) *valinomycin* bertindak sebagai *ionophor* spesifik kalium

## 2. 2,4 DNP (*Di Nitro Phenol*)

DNP dianggap sebagai uncoupler klasik dari *oksidatif fosforilasi*. DNP adalah *ionophore* proton yang larut dalam lemak sehingga dapat menghilangkan gradien proton untuk melintasi membran bioenergi (bagian dalam *mitokondria*, tilakoid, pada plasma bakteri)). Perpindahan elektron dari NADH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen*) atau FADH (*Flavin Adenine Dinucleotide Hydrogen*) melalui sistem transpor elektron *mitokondria* menghasilkan sejumlah besar energi yang sebagian ditangkap sebagai gradien pH *transmembran*. Pergerakan H<sup>+</sup> kembali melintasi membran didorong oleh gradien elektrokimia melalui saluran di F<sub>1</sub>ATPase (sistem *transpor aktif* primer tipe-F) yang digabungkan dengan sintesis ATP. DNP menghubungkan gradien H<sup>+</sup> tanpa melewati F<sub>1</sub>ATPase sehingga melepaskan transpor elektron yang merupakan sumber energi dari sintesis ATP. DNP bertindak sebagai translokator proton kation hidrogen (H<sup>+</sup>) melintasi lapisan ganda *lipid* dan memungkinkan melintasi membran *mitokondria* bagian dalam tanpa melewati ATP *sintase*. Oleh karena itu, dengan adanya DNP, transpor elektron berlanjut, bahkan pada tingkat yang dipercepat, tetapi produksi ATP berkurang. Energi yang seharusnya telah diubah menjadi energi

kimia dalam bentuk ATP tetapi dilepaskan sebagai panas. Lihat Gambar 4.21.<sup>317</sup>



Gambar 4.21 Proton H<sup>+</sup> melintasi *mitochondria* bagian dalam membran yang diinduksi oleh 2,4-DNP 2,4-(Di Nitro Phenol).

Kondisi ini menyebabkan DNP digunakan untuk mengobati obesitas dari 1933 hingga 1938. Namun efek pemberian DNP menyebabkan pasien menjadi lemah karena tingkat ATP yang rendah, pernapasan meningkat karena peningkatan transpor elektron untuk produksi ATP, tingkat metabolisme meningkat, suhu tubuh meningkat karena ketidakmampuan untuk menghasilkan energi kimia dalam bentuk ATP sehingga melepaskan panas, berat badan menurun karena respirasi meningkat membakar lebih banyak lemak yang disimpan. DNP merupakan obat penurunan berat badan yang sukses, diperkirakan lebih dari 100.000 orang di Amerika Serikat telah menguji obat selama tahun pertama digunakan. Namun DNP memiliki efek samping yang dapat menyebabkan kematian. Kematian bukan disebabkan oleh kekurangan ATP, melainkan oleh peningkatan suhu tubuh yang berbahaya (hipertermia). Pada manusia, 20 – 50 mg/kg DNP bisa menyebabkan mematikan. Meskipun penggunaan umum DNP di Amerika Serikat dihentikan pada tahun 1938, namun masih

<sup>317</sup> Daniela Sousa et al., “Diet Aid or Aid to Die: An Update on 2,4-Dinitrophenol (2,4-DNP) Use as a Weight-Loss Product,” *Archives of Toxicology* 94, no. 4 (2020): 1071–1083.

digunakan di negara lain khususnya oleh atlet binaragawan untuk menghilangkan gemuk sebelum bertanding.<sup>318</sup>

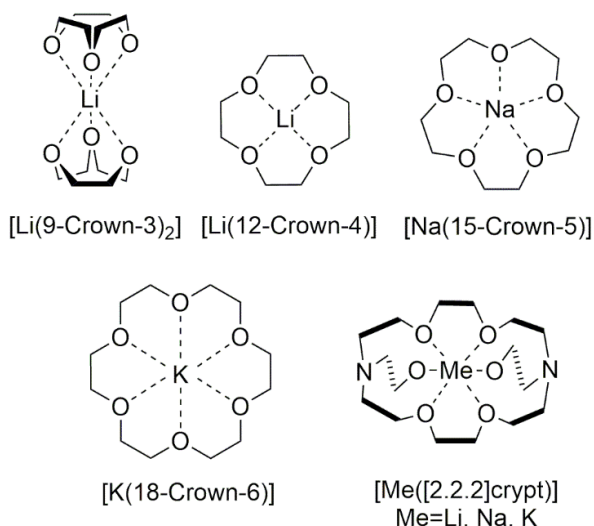
### 3. *Crown Eter*

*Crown Eter* adalah kelompok *ionophore* sintetik yang umumnya memiliki fungsi yang sama dengan produk alami *valinomycin*. *Crown Eter* pertama disintesis oleh Charles Pederson pada tahun 1967 dan dianugerahi Hadiah Nobel 1987 dalam bidang Kimia. *Crown Eter* adalah senyawa *siklik* terdiri dari beberapa kelompok *eter*. *Crown Eter* yang paling umum adalah *oligomer etilena oksida* dengan unit berulang  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$  di mana  $n = 4$  (*tetramer*),  $n = 5$  (*pentamer*), atau  $n = 6$  (*heksamer*). *Crown Eter* memiliki struktural X-mahkota-Y, di mana X adalah totalnya jumlah atom dalam cincin dan Y adalah jumlah atom oksigen. *Crown Eter* mengacu pada bentuk seperti mahkota dari struktur molekulnya. Oksigen pada *Crown Eter* membentuk kompleks dengan *kation* spesifik yang bergantung pada jumlah atom dalam cincin. Sebagai contoh, 18-*Crown-6* memiliki afinitas tinggi untuk  $\text{K}^+$ , 15-*Crown-5* memiliki afinitas tinggi untuk  $\text{Na}^+$ , dan 12-*Crown-4* untuk Li. Lihat Gambar. 4.22.<sup>319</sup> Seperti *valinomycin*, bagian luar cincin bersifat *hidrofobik* sehingga memungkinkan *Crown Eter* untuk larut dalam lapisan *lipid* ganda membran sel sambil membawa *kation* untuk menuruni gradien elektrokimia. Saat ini sangat dimungkinkan untuk membuat *Crown Eter* dengan ukuran berbeda yang dapat mengikat berbagai katalis untuk ditransfer ke bagian dalam membran *hidrofobik bilayer*, di mana *Crown Eter* dapat digunakan untuk mengkatalisis reaksi di dalam membran.<sup>320</sup>

<sup>318</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

<sup>319</sup> Nikolay V. Tkachenko, Zhong Ming Sun, and Alexander I. Boldyrev, "Record Low Ionization Potentials of Alkali Metal Complexes with Crown Ethers and Cryptands," *ChemPhysChem* 20, no. 16 (2019): 2060–2062.

<sup>320</sup> Péter Huszthy and Tünde Tóth, "Synthesis and Molecular Recognition Studies of Crown Ethers," *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* 51, no. 2 (2007): 45.

Gambar 4.22 Struktur *Crown Ether* dengan ikatan ion

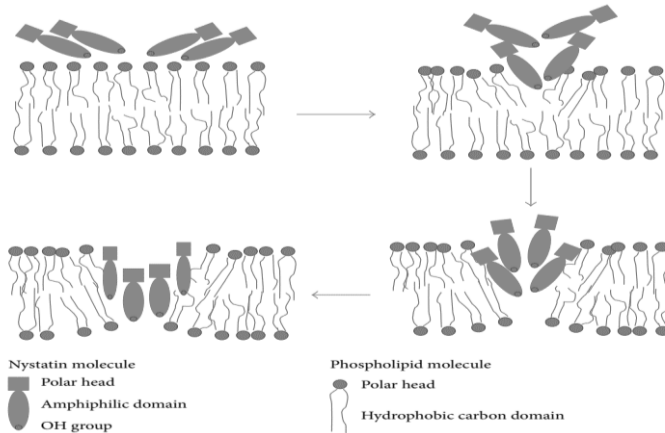
#### 4. Nistatin

*Nistatin* adalah *ionophore* pembentuk saluran yang menciptakan pori – pori dengan ikatan *hidrofobik* untuk melintasi membran (Gambar 4.23).<sup>321</sup> *Ionophore* pembentuk saluran memungkinkan untuk difasilitasi dengan cepat proses *difusi* berbagai ion yang bergantung pada ukuran pori – pori. *Nistatin*, seperti lainnya *ionophore* pembentuk saluran (misalnya, *amfoterisin B* dan *natamisin*),<sup>322</sup> adalah obat yang umum digunakan agen antijamur. Obat yang secara selektif dapat merusak jamur, sangat berbeda dengan efek antibakteri pada sel *eukariot* dan *prokariot* (bakteri). Membran plasma jamur memiliki *sterol* golongan *ergosterol* yang dominan, sedangkan pada hewan memiliki *sterol* golongan *kolesterol*. *Nistatin* mengikat ke *ergosterol* untuk menargetkan ke jamur, walaupun berada pada sel hewan. Kompleks *Nistatin* dengan *ergosterol* membentuk saluran *transmembran* yang menyebabkan kebocoran  $\text{K}^+$  dan kematian jamur. *Nistatin* adalah *ionophore* antijamur *polyena* yang efektif melawan banyak jamur dan ragi termasuk *Candida* (Gambar

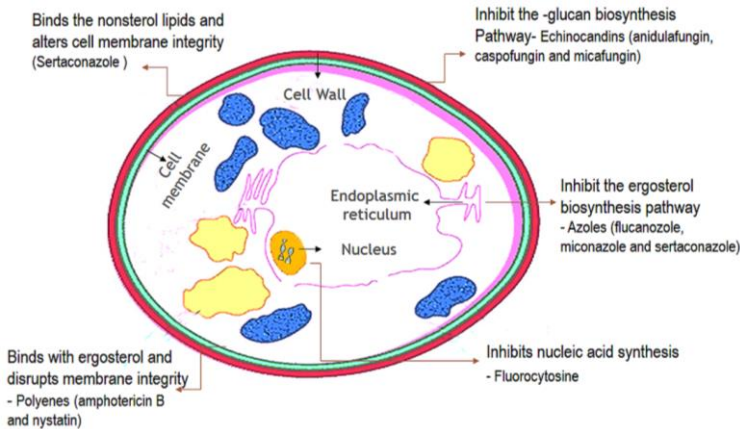
<sup>321</sup> Khaoula Boukari et al., “Confined Nystatin Polyenes in Nanopore Induce Biologic Ionic Selectivity,” *Journal of Nanomaterials* 2016 (2016): 1–9.

<sup>322</sup> S. Lopes and M. A. R. B. Castanho, “Revealing the Orientation of Nystatin and Amphotericin B in Lipidic Multilayers by UV–Vis Linear Dichroism,” *The Journal of Physical Chemistry B* 106, no. 29 (July 1, 2002): 7278–7282.

4.24).<sup>323</sup> selain *nistatin*, *poliena* seperti *amfoterisin B* berikatan dengan *ergosterol* pada membran jamur sehingga menyebabkan gangguan pada struktur membran dan *azoles* menghambat  *sintesis ergosterol* dalam *retikulum endoplasma* sel jamur. Penggunaan *nistatin* sering digunakan sebagai *profilaksis* untuk pasien AIDS yang berisiko infeksi jamur.<sup>324</sup>



Gambar 4.23 Skema pembentukan pori *nistatin* di dalam *membran lipid*.



Gambar 4.24 Target seluler agen antijamur.

<sup>323</sup> Shankargouda Patil et al., “Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies,” *Frontiers in Microbiology* 6 (December 17, 2015): 1–10.

<sup>324</sup> Sven E. F. Borgos et al., “Probing the Structure–Function Relationship of Polyene Macrolides: Engineered Biosynthesis of Soluble Nystatin Analogues,” *Journal of Medicinal Chemistry* 49, no. 8 (April 1, 2006): 2431–2439.

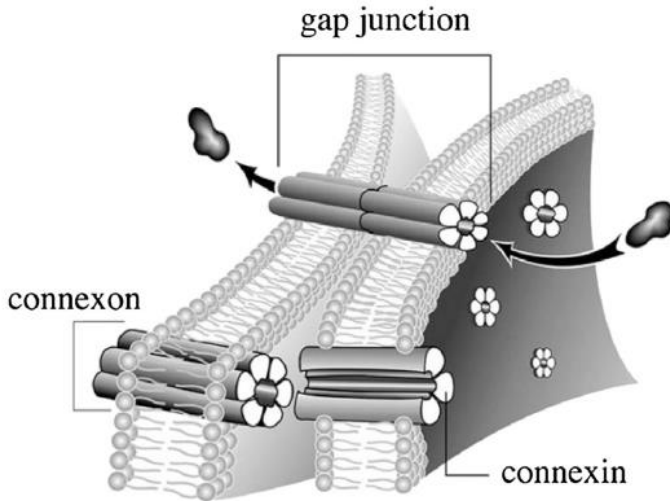
## G. Gap Junctions

*Gap junction* merupakan struktural umum dari banyak membran plasma hewan. Pada tumbuhan struktur serupa dikenal sebagai *plasmodesmata*. *Gap junction* merupakan media komunikasi antar sel yang memungkinkan lewatnya zat terlarut kecil seperti ion, gula, *asam amino* dan *nukleotida* secara *transmembran* serta mencegah *migrasi* organel dan polimer besar seperti protein dan *asam nukleat*. *Gap junction* menghubungkan *sitoplasma* dari dua sel yang berdekatan melalui saluran nonselektif. Koneksi melalui sel yang berdekatan berada di lokasi di mana jarak antar sel hanya 2 – 3 nm, dari celah kecil inilah istilah “*gap junction*” berasal. Celah ini cukup banyak jumlahnya di membran sel, dari beberapa celah sampai lebih dari 1000 celah.

Untuk melihat *gap junction* dilakukan percobaan dengan penyuntikan pewarna *fluorecent* ke dalam sel dan mengamati pergerakan pewarna ke dalam sel yang berdekatan dengan mikroskop *fluoresensi*. Saat ini Yellow Lucifer telah menjadi pewarna *fluorescent* pilihan untuk studi *gap junction*, menggantikan *fluorescein*. Pada awalnya, pewarna hanya muncul pada sel yang diberi tanda, seiring waktu pewarna menyebar ke sel – sel yang berdekatan yang tampak seperti titik pada membran plasma. Titik titik ini dikenal sebagai *gap junction*. Zat terlarut harus memiliki berat molekul kurang dari 1200 untuk menyeberang dari satu sel ke sel lain. *Gap junction* merupakan saluran yang menghubungkan *sitoplasma* sel yang berdekatan, ditunjukkan pada Gambar 4.25. Setiap saluran di *gap junction* terdiri dari 12 protein yang disebut *connexin*. Enam *connexin* yang diatur secara *heksagonal* dikaitkan dengan masing – masing plasma sel yang berdekatan membran yang dibentangkan oleh *gap junction*. Setiap set enam *connexin* disebut *connexon* dan membentuk setengah dari saluran *gap junction*. Oleh karena itu, satu saluran *gap junction* terdiri dari: 2 *connexon* selaras dengan 12 *connexin*. Setiap *connexin* memiliki diameter sekitar 7 nm dan pusat berongga terbentuk di antara 6 penghubung (saluran) berdiameter sekitar 3 nm. *Gap junction* memungkinkan sel yang berdekatan berada dalam komunikasi baik secara listrik dan kimia yang konstan satu sama lain. Salah satu yang paling penting dalam transmisi cepat adalah IP (*Inositol Phosphate*) 3 dan  $Ca^{2+}$ .<sup>325</sup>

---

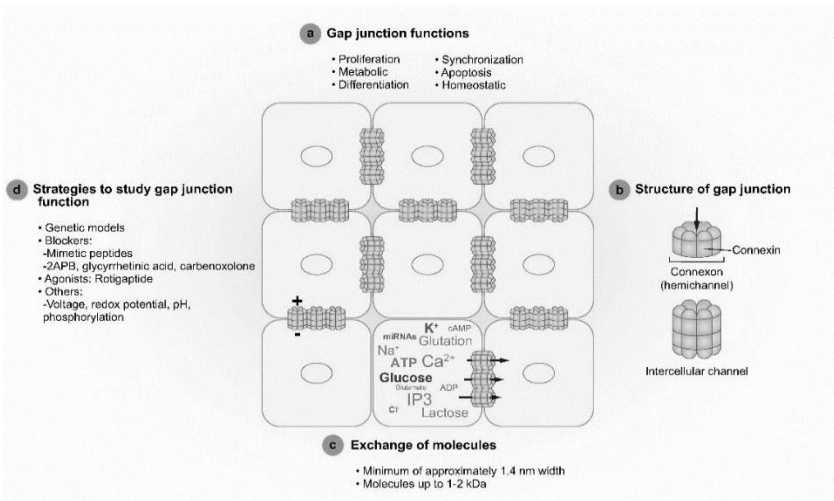
<sup>325</sup> Stillwell, “Membrane Transport.”

Gambar 4.25 *Gap junction*

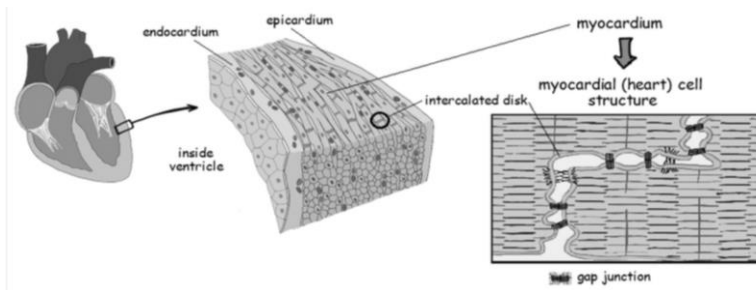
Bila diamati, sel di dalam hati saling berhubungan melalui *gap junction*. Hal ini menjadi permasalahan tersendiri, bila satu sel rusak maka akan berefek merusak ke sel lain dan menyebar dengan cepat ke seluruh sel hati. Namun hal ini dapat dicegah dengan  $\text{Ca}^{2+}$ .  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler* adalah  $\sim 10^{-3}$  mol/L sementara di tingkat *intraseluler* dipertahankan pada  $\sim 10^{-6}$  mol/L. Jika sel rusak,  $\text{Ca}^{2+}$  masuk, secara cepat sehingga meningkatkan  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler*, sehingga saluran *gap junction* menutup jika  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler* mencapai  $\sim 10^{-3}$  mol/L, sehingga mencegah penyebaran kerusakan (Gambar 4.26).<sup>326</sup> *Gap junction* sangat penting di otot jantung sebagai sinyal listrik untuk kontraksi yang efisien (Gambar 4.27)<sup>327</sup> Malfungsi *gap junction* dapat menyebabkan sejumlah kelainan pada manusia diantaranya *demyelinasi* penyakit *neurodegeneratif*, kelainan kulit, katarak, bahkan beberapa jenis tuli.

<sup>326</sup> Manuel Hernández-Guerra, Anna Hadjihambi, and Rajiv Jalan, "Gap Junctions in Liver Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy," *Journal of Hepatology* 70, no. 4 (2019): 759–772.

<sup>327</sup> Habo J. Jongasma and Ronald Wilders, "Gap Junctions in Cardiovascular Disease," *Circulation Research* 86, no. 12 (June 23, 2000): 1193–1197.



Gambar 4.26 *Gap junction* pada hati



Gambar 4.27 *Gap junction* pada jantung

## H. Cara Lain untuk Melewati Membran

Ada beberapa cara lain agar zat terlarut untuk *makromolekul*<sup>328</sup> ukuran besar dapat melintasi membran, diantaranya dengan *fagositosis*, *pinositosis*, *eksositosis*, dan *blebbing* membran. Cara ini melibatkan sebagian besar dari membran yang mengandung banyak *lipid* dan protein. Dua proses transpor serupa yang telah lama dikenal adalah *pinositosis* dan *fagositosis*. Keduanya melibatkan pengambilan *nonspesifik (endositosis)* dari air, ion dan *makromolekul* besar. *Pinositosis* adalah bahasa Yunani untuk

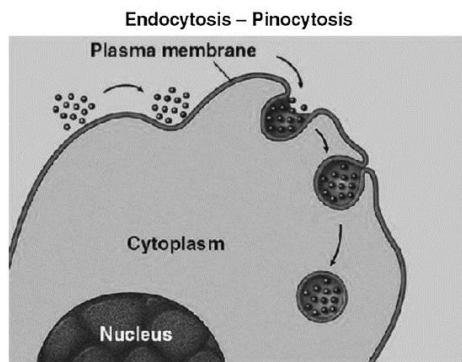
<sup>328</sup> Secara umum *biomolekul* terbagi menjadi 2 yaitu *mikromolekul* dan *makromolekul*. *Mikromolekul* berukuran kecil 18 – 800 Dalton contohnya *asam amino*, gula sederhana dan *nukleotida* sedangkan *makromolekul* berukuran besar > 10.000 Dalton contohnya protein, *polisakarida* dan *asam nukleat*



"minum sel". *Pinositosis* melibatkan membran plasma yang menginvasi volume cairan *ekstraseluler* dan apa pun yang dikandungnya termasuk air, garam, biokimia, dan bahkan *makromolekul* yang larut. *Fagositosis* adalah bahasa Yunani untuk "makan sel". *Fagositosis* melibatkan plasma membran menginvasi padatan besar yang tidak larut.

## 1. Pinositosis

*Pinositosis* adalah bentuk *endositosis* yang melibatkan cairan yang mengandung banyak zat terlarut. Pada manusia, proses ini terjadi pada sel – sel yang melapisi usus kecil dan digunakan terutama untuk penyerapan lemak *droplet*. Dalam *endositosis*, membran plasma sel memanjang dan terlipat di *ekstraseluler*, membentuk kantong yang terjepit sehingga menciptakan *vesikel* yang terinternalisasi (Gambar. 4.28). *Vesikel pinositosis* yang terinvaginasi jauh lebih kecil daripada yang dihasilkan oleh *Fagositosis*. *Vesikel* akhirnya menyatu dengan *lisosom* dimana isi *vesikel* dicerna. *Pinositosis* melibatkan komponen energi seluler yang cukup besar dalam bentuk ATP namun 1000 kali lebih efisien daripada RME (*Receptor Mediated Endositosis*) dan *pinositosis* tidak spesifik untuk zat tertentu.<sup>329</sup>



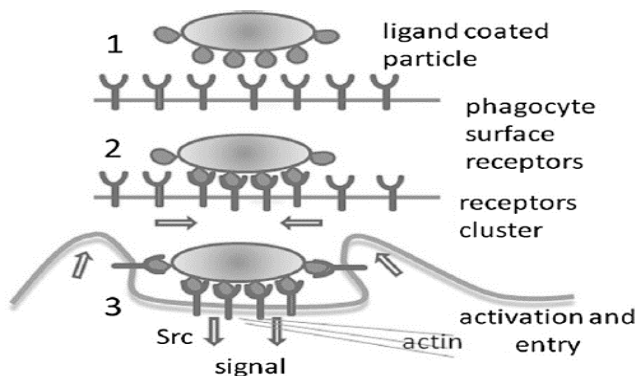
Gambar 4.28 *Pinositosis*

## 2. Fagositosis

*Fagositosis* adalah jenis *endositosis* yang melibatkan pengambilan partikel padat besar, yaitu 0,5 mm. Partikel besar adalah agregat *makromolekul* yang merupakan bagian dari sel lain bahkan seluruh mikroorganisme. Berbeda dengan *pinositosis*, *fagositosis* memiliki protein permukaan yang secara khusus

<sup>329</sup> Stillwell, "Membrane Transport."

mengenali dan mengikat partikel padat. Gambar 4.29 menggambarkan peristiwa dalam *fagositosis*. *Fagositosis* merupakan proses yang sering kita lihat pada *amoeba* dan *protozoa bersilia* untuk mendapatkan makanan. Pada manusia, *fagositosis* terbatas pada sel khusus yaitu pada *neutrofil* dan *makrofag*. Seperti halnya *pinositosis*, *fagositosis* menghasilkan *vesikel intraseluler* yang disebut *fagosom* yang telah mengambil partikel padat dan mengangkutnya ke *lisosom* untuk dicerna. *Fagositosis* merupakan mekanisme utama yang digunakan oleh sistem kekebalan tubuh untuk menghilangkan patogen dan puing – puing sel.<sup>330</sup>



Gambar 4.29 *Fagositosis*

### 3. Eksositosis

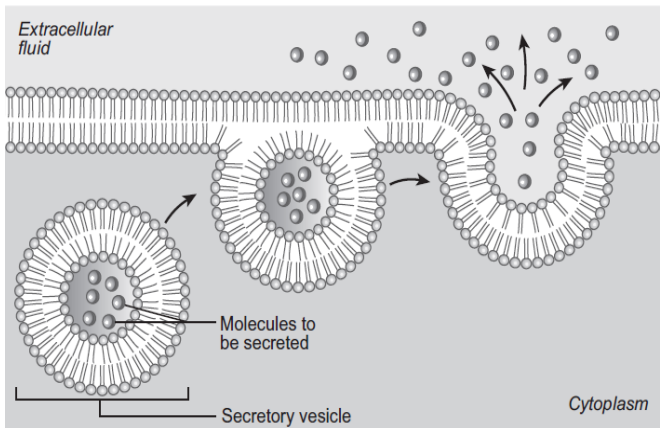
*Eksositosis* adalah proses di mana sel mengeluarkan limbah dan molekul besar lainnya dari *sitoplasma* ke bagian luar sel. Hal ini merupakan kebalikan dari *endositosis*. *Eksositosis* menghasilkan *vesikel* yang disebut sebagai *vesikel sekretori* atau transpor. Dalam *eksositosis*, *vesikel intraseluler (sekretorik)* menyatu dengan membran plasma dan melepaskan cairannya mengeluarkan isi ke luar dan pada saat yang sama membran *vesikular hidrofobik* (yang komponennya kebanyakan *lipid* dan protein) ditambahkan ke membran plasma (Gambar. 4.30).<sup>331</sup> Komposisi dari membran plasma dihasilkan dari keseimbangan antara *endositosis* dan *eksositosis*. Proses yang dihasilkan dari daur ulang membran plasma

<sup>330</sup> David M. Underhill and Adrian Ozinsky, "Phagocytosis of Microbes: Complexity in Action," *Annual Review of Immunology* 20, no. 1 (April 2002): 825–852.

<sup>331</sup> L. Li and L.-S. Chin, "The Molecular Machinery of Synaptic Vesicle Exocytosis," *Cellular and Molecular Life Sciences* 60, no. 5 (May 2003): 942–960.

luar berlangsung cepat, misalnya pada sel *sekretori pankreas* yang mendaur ulang membran yang sama ke seluruh permukaan sel dalam waktu 90 menit. Bahkan makrofag lebih cepat dalam mendaur ulang membran plasma hanya dalam 30 menit.

*Vesikel* pertama harus menempel dengan membran plasma, dimana kedua membran dipisahkan dengan jarak 5 – 10 nm. Pada saat proses penempelan, terjadi penataan ulang molekul kompleks untuk mempersiapkan membran untuk fusi. Proses fusi *vesikel* dan pelepasan komponen kompartemen didorong oleh protein SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor*).<sup>332</sup>



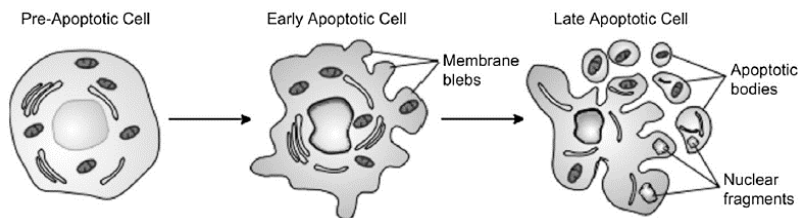
Gambar 4.30 Eksositosis.

#### 4. Blebbing Membran

*Blebbing* membran plasma adalah bentuk morfologi sel yang mengalami tahap akhir *apoptosis* (kematian sel terprogram). Bleb adalah tonjolan yang tidak beraturan pada membran plasma sel yang disebabkan oleh *decoupling* lokal *sitoskeleton* dari membran plasma. Tonjolan akhirnya terlepas dari membran plasma induk yang merupakan bagian dari *sitoplasma*. Pada Gambar 4.31 menunjukkan membran plasma dari suatu sel *apoptosis* hancur dan telah kehilangan integritas yang dibutuhkan untuk mempertahankan esensial gradien *transmembran*. *Blebbing* juga

<sup>332</sup> Thomas C. Südhof and James E. Rothman, "Membrane Fusion: Grappling with SNARE and SM Proteins," *Science* 323, no. 5913 (January 23, 2009): 474–477.

terlibat dalam beberapa proses sel normal diantaranya gerak sel dan pembelahan sel.<sup>333</sup>



Gambar 4.31 *Blebbing* membran selama proses *apoptosis*

## I. MSC (Mechano Sensitive Channel)

MSC dikenal juga sebagai saluran yang sensitif terhadap proses peregangan yang terdapat pada membran sel dan dapat mentransduksi ketegangan mekanis dari sentuhan, suara, tekanan, dan gravitasi menjadi respons elektrokimia. MSC adalah protein membran integral yang ada di membran bakteri, archaea, dan *eukariota*. MSC memiliki peran utama dalam homeostasis seluler dalam mempertahankan integritas fisik sel bakteri. Saluran ini adalah sensor transduser yang merasakan gangguan fisik dari membran dalam menanggapi sinyal. MSC adalah saluran yang selalu dalam keadaan tertutup dan akan terbuka ketika ada ketegangan di membran sel, baik secara mekanik ataupun non mekanik.<sup>334</sup>

Salah satu bentuk respon *mekanosensitive* dalam berbagai fungsi biologis diantaranya respon suara, sentuhan dan *osmolaritas*.<sup>335</sup> Pada bakteri, saluran *mekanosensitive* berperan sebagai katup darurat sebagai respon dari perubahan *osmolaritas* dari tinggi ke rendah yang menyebabkan masuknya cairan ekstra seluler. Saluran *mekanosensitive* melepaskan *Osmolit* untuk meredakan peningkatan tekanan turgor dan mencegah kerusakan sel (Gambar 5.32).<sup>336</sup> *Osmolit* disebut juga sebagai *osmoprotektan* yang merupakan senyawa organik yang sangat larut yang tidak

<sup>333</sup> Mathew L. Coleman et al., "Membrane Blebbing during Apoptosis Results from Caspase-Mediated Activation of ROCK 1," *Nature Cell Biology* 3, no. 4 (April 6, 2001): 339–345.

<sup>334</sup> Ian R. Booth et al., "The Evolution of Bacterial Mechanosensitive Channels," *Cell Calcium* 57, no. 3 (March 2015): 140–150.

<sup>335</sup> Jóhanna Árnadóttir and Martin Chalfie, "Eukaryotic Mechanosensitive Channels," *Annual Review of Biophysics* 39, no. 1 (April 2010): 111–137.

<sup>336</sup> Ian R. Booth and Paul Blount, "The MscS and MscL Families of Mechanosensitive Channels Act as Microbial Emergency Release Valves," *Journal of Bacteriology* 194, no. 18 (September 15, 2012): 4802–4809.

mengganggu proses seluler. *Asam amino* dan turunannya (*glutamat, glutamin, aspartat, prolin, betaines*), gula (*sukrosa, trehalosa, polioliol (gliserol, arabitol, inositol)*), dan banyak senyawa lain yang berperan sebagai osmoprotektan.<sup>337</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa saluran *mekanosensitive* dapat meningkatkan potensi antibiotik tertentu dimana saluran *mekanosensitive* berperan sebagai pintu masuk ke dalam sel bakteri, selain itu bakteri dapat beradaptasi dengan stres membran yang diinduksi antibiotik dengan membuka saluran *mekanosensitive* yang berperan terhadap toleransi antibiotik.<sup>338</sup>

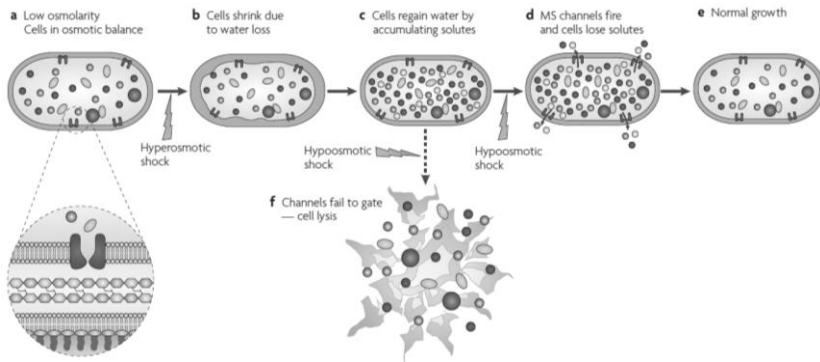
Bakteri mempertahankan tekanan turgor positif, yang mendorong membran *sitoplasma* melawan *peptidoglikan* di dinding sel. Perhitungan berdasarkan total berat zat terlarut *intraseluler* telah menunjukkan bahwa tekanan turgor pada *Escherichia Coli* terletak pada kisaran 2–6 atm, dibandingkan dengan *Staphylococcus Aureus* hingga 30 atm. Ketika bakteri tumbuh pada *osmolaritas* tinggi, bakteri dapat mempertahankan tekanan turgor dengan mengumpulkan zat terlarut untuk mencapai keseimbangan *osmolaritas* yang tinggi secara proporsional. Dalam kondisi normal konsentrasi *glukosa-garam* minimal ~250 mosM dan konsentrasi  $K^+$  *sitoplasma* akan menjadi ~300 mM, tetapi dengan peningkatan eksternal *osmolaritas* sebesar 600 mosM (dicapai dengan penambahan 0,3 M NaCl), konsentrasi  $K^+$  dapat meningkat menjadi ~600 mM. *Anion* yang dominan menyebabkan *glutamat* meningkat dalam kondisi *osmolaritas* tinggi. Adaptasi ke *osmolaritas* tinggi adalah multifase, dimulai dengan kehilangan air di awal diikuti oleh akumulasi  $K^+$  dan *glutamat* yang cepat. Pada beberapa mikroorganisme, fase ini segera diikuti oleh sintesis zat terlarut yang kompatibel (seperti *betaine, prolin, trehalosa* dan senyawa terkait) dan atau akumulasi zat terlarut tersebut dari lingkungan. Oleh karena itu, komposisi *sitoplasma* bakteri bersifat dinamis dan membutuhkan interaksi antara berbagai sistem penyerapan dan pengeluaran untuk ion dan zat terlarut termasuk MSC. Transfer sel bakteri disesuaikan dengan medium *osmolaritas* tinggi ke medium *osmolaritas* rendah menyebabkan aliran air yang cepat ke dalam sel melalui perbedaan gradien *osmotik*. Hal ini dapat meningkatkan tekanan turgor ~10 atm dalam beberapa milidetik, hal ini

---

<sup>337</sup> Salim Bougouffa et al., “DEOP: A Database on Osmoprotectants and Associated Pathways,” *Database* 2014 (January 1, 2014).

<sup>338</sup> Robin Wray et al., “Dihydrostreptomycin Directly Binds to, Modulates, and Passes through the MscL Channel Pore,” ed. Carol V. Robinson, *PLOS Biology* 14, no. 6 (June 9, 2016): e1002473.

menyebabkan regangan pada membran *sitoplasma* dan dinding sel menjadi besar (Gambar. 4.32).<sup>339</sup>



Gambar 4.32 Fungsi fisiologis saluran *mekanosensitive* pada bakteri.

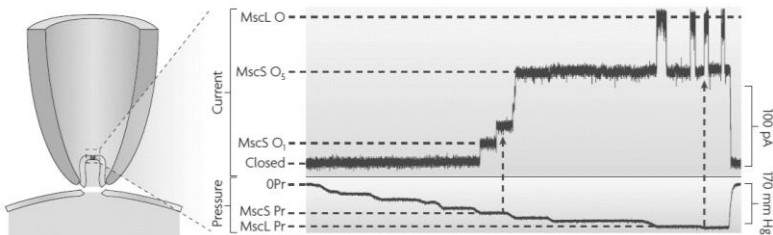
**a** | Selama pertumbuhan pada *osmolaritas* rendah, sel mengakumulasi cukup K<sup>+</sup> (lingkaran merah) dan *glutamat* (lingkaran hitam) untuk mencapai turgor pada tekanan ~4 atm, yang diimbangi oleh *resistensi* dinding sel pada membran luar. Pada gambar sisipan menunjukkan saluran MS (*mekanosensitive*) pada bakteri *Gramnegatif*. **b** | Pada syok *hiperosmotik*, sel kehilangan air dan menyusut. **c** | Sel memulihkan ukuran normal dengan mengakumulasi lebih banyak K<sup>+</sup> dan *glutamat* serta zat terlarut lain yang kompatibel (lingkaran biru muda). Dalam kondisi ini saluran MS tetap tertutup. **d, e** | Pengenceran sel menjadi rendah *osmolaritasnya* (syok *hipoosmotik*, panel d) sehingga menyebabkan masuknya air dengan cepat disertai dengan aktivasi langsung saluran MS, yang mengakibatkan hilangnya zat terlarut bermassa molekul rendah (K<sup>+</sup>, *glutamat* dan zat terlarut yang kompatibel) tetapi retensi terhadap protein besar dan zat terlarut (lingkaran coklat dan oval kuning) (panel e). **f** | jika saluran tidak ada atau gagal untuk membuka, masuknya air menghasilkan tekanan turgor tinggi, yang menyebabkan lisis saluran sel ketika tekanan melebihi kekuatan mekanik dinding.

*Staphylococcus Aureus* terdiri dari *N-asetilglukosamin* dan asam *N-asetilmuramat* yang diikat silang oleh *peptida*, dengan rantai gula diatur melingkar dan *peptida* sejajar dengan sumbu panjang sel. Namun struktur ini tidak selalu terbentuk seperti itu sebagai contoh pada *Escherichia Coli* terdapat 400.000 rantai pendek tidak beraturan yang saling terikat. Panjang rantai gula yang

<sup>339</sup> Ian R. Booth et al., "Mechanosensitive Channels in Bacteria: Signs of Closure?," *Nature Reviews Microbiology* 5, no. 6 (2007): 431–440.

bervariasi, ditambah dengan ikatan silang yang tidak lengkap, menciptakan struktur pori – pori yang dibatasi oleh rantai *polisakarida* dan *peptida*. Sel bakteri dapat mengalami remodeling yang signifikan dari dinding selnya selama masuk dan keluar dari fase diam, sebagai respons terhadap stres *osmotik* atau mekanik, selama infeksi fag dan selama menempel pada permukaan dan masuk ke dalam sel inang. Selain itu, komposisi sel dapat dimodulasi oleh tekanan lingkungan, seperti perubahan pH dan suhu eksternal. Hal ini membuat sel memiliki struktur dinamis di mana MSC memiliki peran penting lainnya, tetapi belum diketahui sepenuhnya.<sup>340</sup>

Dengan adanya aktivitas MSC, sel dapat bertahan hidup dari *syok hiposmotik* dan gangguan mekanik. Dalam waktu singkat membran sel meregang akibat tekanan yang kuat karena kondisi *hiposmotik* atau gangguan mekanik, namun sel memiliki batas peregangan. Kenaikan turgor tekanan terkait dengan masuknya medium encer ke dalam *sitoplasma*, mengakibatkan ketegangan pada dinding sel meningkat. Jika regangan tidak berkurang dapat menyebabkan lisis sel. MSC terbuka diawali dengan membuat pori – pori besar yang memungkinkan zat terlarut terhidrasi dapat melewati dengan bebas, pada dasarnya terjadi laju *difusi* dalam larutan bebas. Hal ini menyebabkan penurunan konsentrasi *sitoplasma osmotik* zat terlarut aktif dengan cepat dan menurunkan kekuatan penggerak *osmotik* untuk masuknya air. Dalam sebuah penelitian memperlihatkan *asam amino* dalam sel *Escherichia Coli* menunjukkan pelepasannya dengan cepat sebagai respons syok *hiposmotik*. Penerapan teknik *patch-clamp* untuk protoplas bakteri dan protein membran dilarutkan menjadi *liposom* mengarah pada penemuan dari berbagai jenis protein MSC, yang masing-masing dikaitkan dengan konduktansi, waktu terbuka dan sensitivitas tekanan. Gambar 4.33



Gambar 4.33 Pengukuran konduktansi dan sensitivitas tekanan MscS dan MscL.

Dalam sebuah percobaan *patch-clamp* menunjukkan aktivitas MscS dan MscL terhadap tekanan. Protoplas disiapkan dari sel

<sup>340</sup> Booth et al., "Mechanosensitive Channels in Bacteria: Signs of Closure?"

*Escherichia Coli* yang mengekspresikan MscS tipe liar (dari plasmid) dan saluran MscL asli. Arus direkam dari membran yang dipotong dari dalam ke luar pada potensial membran +20 mV. Pada penelitian ini di dapatkan gambaran jejak – jejak dimulai dari Baseline (tertutup), pembukaan tunggal MscS (MscS O1), lima saluran MscS yang terbuka penuh di *patch* (MscS O5) dan pembukaan saluran tunggal pada tingkat MscL (MscL O). Pengukuran amplitudo dari saluran pembukaan tunggal memungkinkan perhitungan konduktansi saluran dengan menggunakan hukum *Ohm*.<sup>341</sup> Untuk menetapkan sensitivitas tekanan, tingkat tekanan yang diperlukan untuk membuka minimal dua saluran MscS dan menghasilkan pembukaan MscL (ditunjuk oleh panah), ditentukan dari rasio tekanan yang sesuai.<sup>342</sup>

### 1. Jenis dan Struktur MSC pada Bakteri

Sebuah sel bakteri biasanya memiliki beberapa saluran *mekanosensitive* yang berespon terhadap berbagai tingkat tekanan *osmotik* dan gangguan mekanik. Masing masing saluran memiliki sifat yang berbeda dan hal ini berkaitan dengan konduktansi, kinetika gerbang saluran, sensitivitas ketegangan membran dan struktur protein saluran. Berdasarkan sifat – sifat tersebut saluran *mechano-sensitive* biasanya dibagi menjadi tiga kelas: MscL (*mechano-sensitive* dengan konduktansi besar), MscS (saluran *mekanosensitive* dengan konduktansi kecil), dan MscM (saluran *mekanosensitive* dengan konduktansi mini). Namun, pada *Escherichia coli*, terdapat kelas tambahan yaitu MscK (saluran *mechano-sensitive* dengan K<sup>+</sup>), secara struktural mirip dengan MscS, tetapi gerbangnya membutuhkan ketegangan membran yang lebih rendah dan konsentrasi *kalium ekstraseluler* yang tinggi. Protein keluarga MscL memiliki keragaman struktural yang sedikit, sedangkan protein keluarga MscS menunjukkan keragaman struktural yang lebih luas. Biasanya, mikroorganisme hanya memiliki satu MscL tetapi beberapa homolog MscS. Terdapat beberapa organisme model yang telah digunakan untuk mempelajari saluran *mekanosensitive*, model Gram negatif yaitu

---

<sup>341</sup> Hukum Ohm menyatakan bahwa tegangan pada konduktor berbanding lurus dengan arus yang mengalir melaluinya dengan syarat semua kondisi fisik dan suhu tetap konstan. Persamaan Hukum Ohm adalah  $V = IR$ , di mana V adalah tegangan pada konduktor, I adalah arus yang mengalir melalui konduktor dan R adalah resistansi yang diberikan oleh konduktor terhadap aliran arus. Hukum Ohm menyatakan bahwa R dalam hubungan ini adalah konstan, tidak bergantung pada arus.

<sup>342</sup> Booth et al., “Mechanosensitive Channels in Bacteria: Signs of Closure?”

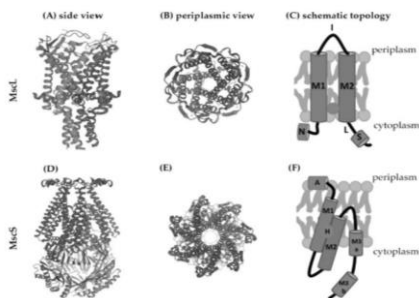


*Escherichia Coli* dan Gram positif yaitu *Bacillus Subtilis* dan *Mycobacterium Tuberculosis*.<sup>343</sup>

Homeostasis seluler dan transduksi energi melalui gaya gerak proton bergantung pada *impermeabilitas* relatif dari membran *sitoplasma* terhadap ion ( $H^+$ ,  $K^+$  dan  $Na^+$ ). Jadi, keberadaan MSC dalam membran harus kedap bahkan untuk ion terkecil. Saat terbuka, MSC membuat pori – pori diperkirakan berdiameter  $\sim 16$  dan  $\sim 40$  Å untuk MscS dan MscL *Escherichia Coli* (MscS-Ec dan MscL-Ec). Ketika saluran terbuka, saluran ini permeabel terhadap zat terlarut yang ukurannya 400–500 Da, seperti *disakarida*, *asam amino* dan organik, *poliamina*, aminosugars dan ATP. Pada penelitian mutan yang kekurangan MscL menunjukkan bahwa protein kecil bisa melewati saluran terbuka. Namun dasar mekanistik dari pengamatan ini masih dipertanyakan. Pada penelitian terbaru dibuktikan dengan saluran yang dilabeli senyawa *fluoresensi* menunjukkan bahwa protein kecil 6,5 kDa dapat melewati melalui saluran MscL yang terbuka. Penggunaan bioteknologi berdasarkan translokasi protein dan molekul kecil memungkinkan dalam pembuatan obat yang ditargetkan melalui MSC.<sup>344</sup>

## 2. Penentu Struktural Gerbang MscL dan MscS

Beberapa struktur kristal saluran *mekanosensitive* telah menjadi model utama untuk mempelajari struktur dan molekuler mekanisme saluran *mekanosensitive*, *Mycobacterium Tuberculosis* MscL (Mt-MscL, PDB:2OAR) dan *Escherichia Coli* MscS (Ec-MscS, PDB: 6PWP) (Gambar 4.34).<sup>345</sup>



Gambar 4.34 Struktur MscL dan MscS.

<sup>343</sup> Ian R Booth, “Bacterial Mechanosensitive Channels: Progress towards an Understanding of Their Roles in Cell Physiology,” *Current Opinion in Microbiology* 18 (April 2014): 16–22.

<sup>344</sup> Booth et al., “Mechanosensitive Channels in Bacteria: Signs of Closure?”

<sup>345</sup> Bharat Reddy et al., “Molecular Basis of Force-from-Lipids Gating in the Mechanosensitive Channel MscS,” *eLife* 8 (2019): 1–24.

Struktur Mt-MscL (A–C) terlihat dari sinar- X kristalografi (PDB: 2OAR). (A) Tampak samping, (B) tampak periplasma, (C) penggambaran topologi skematik dari *monomer* MscL. Struktur Ec-MscS (D–F) terlihat dari cryo-electron mikroskop dalam nanodiscs *lipid* (PDB: 6PWP). (D) Tampak samping, (E) tampak periplasma, (F) penggambaran topologi skematik dari *monomer* MscS. Keterangan dari skematik topologi yaitu A: Anchor (Jangkar), N: N-terminal  $\alpha$  helix, M1, M2, M3a, dan M3b: domain *transmembran*, I: lengkung periplasmik, L: linker (penghubung), S: short C-terminal region (daerah terminal rantai C pendek), H: hook *lipid* (terikat *lipid*)

Saluran MscL membentuk *homopentamers*, seperti yang ditunjukkan untuk Mt-MscL pada Gambar 4.34 A, B.<sup>346</sup> Setiap subunit pentamer ini memiliki N-terminal  $\alpha$  helix sepanjang membran (N), dua  $\alpha$  helix domain *transmembran* (M1 dan M2), dihubungkan loop periplasmik (I), wilayah terminal-C pendek (S) yang terhubung ke M2 dihubungkan melalui penghubung fleksibel (L) (Gambar 4.34 C). M1 dan M2 membentuk saluran *transmembran*, sedangkan daerah terminal-C membentuk sebuah bundel *sitoplasma* di bawah pori saluran dan berperan untuk mempertahankan keadaan saluran. N-terminus dari MscL bertindak sebagai "slide helix" yang berjalan bersama membran *sitoplasma* untuk menstabilkan domain M1.<sup>347</sup> Terdapat *nanopocket hidrofobik* pada *transmembran* MscL, yang terletak diantara M1 dan M2, dekat dengan permukaan membran bagian dalam, yang merupakan komponen penting pada pintu saluran. *Nanopocket* ini bersentuhan dengan rantai *asam lemak lipid* membran, yang bertindak sebagai negatif modulator dan pelindung pintu saluran. Penghilangan rantai *lipid* dari *nanopocket* melalui peregangan membran dapat mengaktifkan MscL.<sup>348</sup>

MscS adalah *homoheptamer* dengan domain *sitoplasma* besar (Gambar 4.34 D, E).<sup>349</sup> Domain sitoplasmik ini berperan sebagai saringan molekuler yang menyeimbangkan lewatnya *Osmolit* positif dan negatif serta memastikan *net-neutral efflux* untuk menghemat potensial *transmembran*. Domain *sitoplasma* juga menjadi sensor

---

<sup>346</sup> Stefan Steinbacher et al., "Structures of the Prokaryotic Mechanosensitive Channels MscL and MscS," 2007, 1–24.

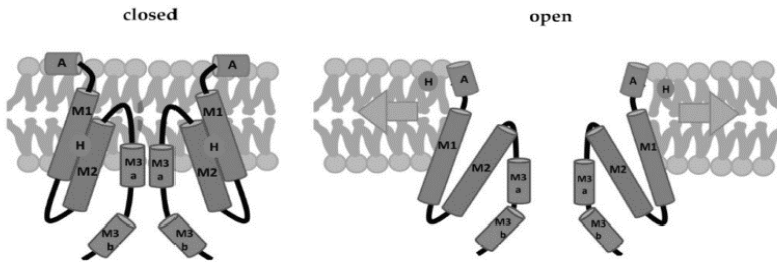
<sup>347</sup> Paul Blount and Irene Iscla, "Life with Bacterial Mechanosensitive Channels, from Discovery to Physiology to Pharmacological Target," *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 84, no. 1 (February 19, 2020).

<sup>348</sup> Charalampos Kapsalis et al., "Allosteric Activation of an Ion Channel Triggered by Modification of Mechanosensitive Nano-Pockets," *Nature Communications* 10, no. 1 (2019).

<sup>349</sup> Allen Lu et al., "Using Fluorescence Microscopy to Characterize the Role of Mechanosensation in Cell Division," *Biophysical Journal* 118, no. 3 (February 2020): 529a.

untuk kepadatan *sitoplasma* yang berlebihan yang terlibat dalam pencegahan pengeringan *sitoplasma* yang berlebihan.<sup>350</sup> Setiap subunit heptamer MscS memiliki tiga heliks membran: M1, M2, dan M3 (Gambar 4.34 D – F). M1 dan M2 membentuk sensor tegangan membran. M3 terdiri dari dua bagian: M3a *hidrofobik* yang melapisi pori – pori dan M3b *amfipatik* yang terletak di antara membran dan *sitoplasma*. Domain terminal-N, disebut Anchor (A) atau jangkar (Gambar 4.34 F), yang terletak pada lapisan luar dan berperan penting untuk pintu saluran. Selain itu, melalui cryo-electron-microscopy didapatkan adanya struktur *lipid* “kait” (H) yang menghubungkan M2 – M3.

*Lipid* kait ini memberikan kekuatan transisi dari *lipid bilayer* ke domain *transmembran* saluran (Gambar 4.35). Namun belum jelas apakah *lipid* kait dikeluarkan dari pengikatnya selama peregangan membran atau tidak.<sup>351</sup>



Gambar 4.35 Mekanisme buka tutup pintu MscS.

Panah menunjukkan pergangan dari lapisan *lipid* membran sel. Gambar tersebut menunjukkan sebuah model, di mana *lipid* “kait” bergerak keluar dari pengikatnya pada peregangan membran dan pembukaan saluran. Model alternatif, di mana *lipid* kait tetap terletak di antara M1 dan M2, belum dikesampingkan.

### 3. Pentingnya Lipid Membran untuk Mekanisme Buka Tutup Pintu Saluran

Peregangan membran menarik saluran terpisah untuk membuka, dimana lapisan ganda *lipid* mempengaruhi saluran dengan berinteraksi langsung dengan *mekanosensitive* saluran atau dengan memodulasi sifat global membran sel, seperti ketebalan

<sup>350</sup> Ian Rowe et al., “The Cytoplasmic Cage Domain of the Mechanosensitive Channel MscS Is a Sensor of Macromolecular Crowding,” *Journal of General Physiology* 143, no. 5 (May 1, 2014): 543–557.

<sup>351</sup> Reddy et al., “Molecular Basis of Force-from-Lipids Gating in the Mechanosensitive Channel Mscs.”

membran, fluiditas membran, kelengkungan membran, interaksi *hidrofobik*, dan masih banyak lagi.<sup>352</sup>

Terdapat peran *lipid* spesifik dalam interaksi *lipid* – protein, seperti kantong pengikat rantai *lipid hidrofobik* dari MscL dan pengikat *lipid* kait ke MscS, dengan menggunakan cryo-electron-microscop ditemukan Ec-MscS dalam membran yang berperan dalam kondisi teregang dan tidak teregang dalam kompleks pintu MscS. Ec-MscS termasuk *lipid* pori yang mencegah lewatnya molekul melalui saluran dalam keadaan tertutup. Ec-MscS merupakan *lipid* penjaga gerbang yang menstabilkan konformasi tertutup saluran dan terdisosiasi selama peregangan membran. Ec-MscS juga berperan mentransfer kekuatan peregangan membran ke protein saluran.<sup>353</sup> *Mekanosensitive* tidak hanya dipengaruhi oleh *lipid* membran pada saluran yang mempengaruhi buka tutup pintu saluran, tetapi juga komposisi dan organisasi membran keseluruhan juga mempengaruhi perilaku saluran diantaranya seperti, ketebalan membran dan fluiditas. Masuknya air ke dalam sel bakteri selama keadaan *hipoosmotik* akan meningkatkan tekanan turgor terhadap dinding sel. Ini akan meregangkan *bilayer*, secara bersamaan mengarah ke penipisan membran, fluidisasi, dan peningkatan ketegangan membran.<sup>354</sup>

Ec-MscL dilaporkan sensitif terhadap ketebalan lapisan ganda *lipid* secara *in vitro* sehingga penurunan ketebalan *bilayer* menyebabkan ambang batas gerbang yang lebih rendah terhadap pintu MscL, sedangkan peningkatan ketebalan *bilayer* menyebabkan peningkatan ambang batas pintu MscL.<sup>355</sup> Sebaliknya, Ec-MscS dilaporkan kurang sensitif terhadap ketebalan lapisan ganda, hal ini menunjukkan respon yang berbeda dari MscL dan MscS. Hal ini didukung oleh penelitian lain, yang menunjukkan bahwa mengubah panjang rantai asil lemak tidak secara khusus mengubah ambang pintu Ec-MscS, namun terjadi perubahan signifikan dalam sensitivitas terhadap tegangan. Penelitian pada pembentukan *biofilm* bakteri *Staphylococcus*, dimana peningkatan gaya adhesi dapat

---

<sup>352</sup> Charles D. Cox, Navid Bavi, and Boris Martinac, “Biophysical Principles of Ion-Channel-Mediated Mechanosensory Transduction,” *Cell Reports* 29, no. 1 (October 2019): 1–12.

<sup>353</sup> Yixiao Zhang et al., “Visualization of the Mechanosensitive Ion Channel MscS under Membrane Tension,” *Nature* 590, no. 7846 (February 18, 2021): 509–514.

<sup>354</sup> Andriy Anishkin et al., “Feeling the Hidden Mechanical Forces in Lipid Bilayer Is an Original Sense,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, no. 22 (June 3, 2014): 7898–7905.

<sup>355</sup> Takeshi Nomura et al., “Differential Effects of Lipids and Lyso-Lipids on the Mechanosensitivity of the Mechanosensitive Channels MscL and MscS,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, no. 22 (May 29, 2012): 8770–8775.

memicu pembukaan saluran *mekanosensitive*. Ketika bakteri menempel pada permukaan selama tahap pertama pembentukan *biofilm*, kekuatan adhesi akan merusak dinding sel bakteri akibat dari tegangan membran yang memicu pembukaan saluran. gaya adhesi bekerja bersama dengan gaya pendorong lainnya, seperti ketebalan dan fluiditas untuk memodulasi saluran saluran.<sup>356</sup>

## J. Peran Saluran Mekanosensitive Selama Infeksi

Saluran *mekanosensitive* berperan secara adaptif sebagai katup dalam kondisi darurat untuk melindungi bakteri selama *syok hiposmotik* akibat perubahan *osmotik* yang terjadi pada transisi dari lingkungan ke host dan sebaliknya.<sup>357</sup> Misalnya pada infeksi kandung kemih, di mana *osmolaritas* dapat berubah secara dramatis tergantung pada asupan air pasien. Hal ini berkaitan dengan pentingnya saluran mekanis – sensitif untuk transisi antara lingkungan dan host, kolonisasi host, dan *virulensi*.

### 1. Transisi antara Host dan Lingkungan

Setelah transisi dari lingkungan ke host (dan sebaliknya), patogen tiba – tiba menghadapi perubahan *osmotik* yang drastis dan membutuhkan mekanisme adaptasi yang sesuai untuk bertahan hidup, biasanya tubuh manusia atau hewan akan membentuk lingkungan *osmolaritas* yang lebih tinggi. Misalnya *Campylobacter Jejuni*, penyebab utama *gastroenteritis* pada manusia, membutuhkan MscS untuk bertahan dari tekanan *hiposmotik* yang terjadi selama transmisi dari pencernaan host ke lingkungan.<sup>358</sup> Dalam kasus ini saluran *mekanosensitive* diperlukan untuk mempertahankan reservoir alami bakteri, sehingga memungkinkan transmisi dan penyebaran bakteri dan dapat merusak jaringan host. Contoh lain seperti *Salmonella Typhimurium*, Penelitian menunjukkan bahwa saluran *mekanosensitive* YnaI<sup>359</sup> diperlukan

---

<sup>356</sup> Vera Carniello et al., “Role of Adhesion Forces in Mechanosensitive Channel Gating in Staphylococcus Aureus Adhering to Surfaces,” *npj Biofilms and Microbiomes* 6, no. 1 (2020): 23–27.

<sup>357</sup> David R. Williamson et al., “A Single Mechanosensitive Channel Protects *Francisella Tularensis* Subsp. *Holarctica* from Hypoosmotic Shock and Promotes Survival in the Aquatic Environment,” ed. Volker Müller, *Applied and Environmental Microbiology* 84, no. 5 (March 2018).

<sup>358</sup> Tsutomu Kakuda et al., “Characterization of Two Putative Mechanosensitive Channel Proteins of *Campylobacter Jejuni* Involved in Protection against Osmotic Downshock,” *Veterinary Microbiology* 160, no. 1–2 (November 2012): 53–60.

<sup>359</sup> Dalam bakteri *Escherichia Coli* terdapat enam saluran mirip MscS yang berbeda pada karakterisasinya yaitu MscS (286 aa), MscK (1120 aa), YbdG (415 aa), YnaI (343 aa), YbiO (741 aa), dan YjeP (1107 aa). Saluran mirip MscS adalah

untuk kolonisasi inang – usus, dan penghilangan gen *ynaI* di *Salmonella Typhimurium* menyebabkan peningkatan internalisasi dalam *makrofa*.<sup>360</sup> Contoh penting lainnya adalah *Neisseria Gonorrhoeae*, yang menyebabkan *gonore* dengan merusak *epitel mukosa* saluran *urogenital* manusia. Selama infeksi, *Neisseria Gonorrhoeae* dapat mengalami fluktuasi kondisi *osmotik*, misalnya selama buang air kecil. Saluran mirip MscS (Ng-MscS) berperan penting untuk kelangsungan hidup.<sup>361</sup>

## 2. Saluran Kemih sebagai Lingkungan yang Menantang secara *Osmotik* dalam Tubuh Manusia

Saluran kemih adalah contoh paling menonjol dari lingkungan yang secara drastis mudah terjadi fluktuasi *osmolaritas* dalam tubuh manusia. Umumnya, urin adalah medium kompleks *hipertonik* dengan pH rendah serta kandungan garam dan urea yang tinggi. Pada orang dewasa yang sehat, urin biasanya mengandung *glukosa* (0,2–0,6 mM), *kreatin* (0,38–55,6 mM), *sitrat* (1,0–2,0 mM), *sukrosa* (70-200 M), *mangan*, *asam amino*, dan *asam lemak*. Namun *osmolaritas* urin dapat sangat bervariasi tergantung pada faktor – faktor seperti diet, asupan air, frekuensi buang air kecil, dan kondisi kesehatan. Urin di ginjal biasanya memiliki *osmolaritas* yang lebih tinggi dan pH yang lebih rendah dibandingkan dengan urin kandung kemih. Variabilitas ini menimbulkan tantangan *osmotik* yang berubah secara dramatis untuk bakteri yang menginfeksi kandung kemih dan uretra. Meskipun lingkungan tidak mendukung, *uropatogen* dapat bertahan hidup dan bahkan berkembang di saluran *urogenital*. Patogen ini memanfaatkan kandungan urin sebagai nutrisi dan mengandalkan mekanisme *osmoadaptif* mereka untuk bertahan hidup dalam kondisi *osmotik* yang penuh tekanan dilingkungan ini.<sup>362</sup> Beberapa penelitian menunjukkan pentingnya mekanisme *osmoadaptasi* untuk *uropatogen* misalnya penelitian yang dilakukan Culham dan

---

*homoheptamers*, dengan masing – masing *monomer* terdiri dari domain sitoplasma dan domain TM (*transmembran*). Jumlah heliks dalam domain TM *monomer* bervariasi di pada beberapa *family* yaitu, tiga (MscS), lima (YbdG dan YnaI), dan sebelas (YbiO, YjeP, dan MscK).

<sup>360</sup> Roy R. Chaudhuri et al., “Comprehensive Assignment of Roles for *Salmonella Typhimurium* Genes in Intestinal Colonization of Food-Producing Animals,” ed. Diarmaid Hughes, *PLoS Genetics* 9, no. 4 (April 18, 2013): e1003456.

<sup>361</sup> Zheming Wang et al., “Identification and Characterization of the *Neisseria Gonorrhoeae* MscS-Like Mechanosensitive Channel,” ed. Shelley M. Payne, *Infection and Immunity* 86, no. 6 (June 2018).

<sup>362</sup> Deepak S. Ipe, Ella Horton, and Glen C. Ulett, “The Basics of Bacteriuria: Strategies of Microbes for Persistence in Urine,” *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6 (February 8, 2016).

rekan telah menunjukkan bahwa *osmoregulasi prolin-transporter* ProP<sup>363</sup> memiliki aktivitas yang lebih tinggi pada isolat *pielonefritis Escherichia Coli* HU734 dibandingkan dengan *Escherichia Coli* K-12. Penghilangan ProP mengganggu pertumbuhan *in vitro Escherichia Coli* HU734 pada urin manusia. Selain itu, penghilangan ProP juga mengurangi kolonisasi di kandung kemih. Selain ProP, kelangsungan hidup *Escherichia Coli uropatogenik* di saluran kemih tergantung pada OmpR, yang merupakan bagian dari sistem regulasi EnvZ-OmpR yang merespon stres *hiperosmotik*.<sup>364</sup> *Osmolaritas* urin diduga mempengaruhi *virulensi uropatogen*. Sebagai contoh produksi faktor *virulensi* pada *Pseudomonas Aeruginosa* meningkat ketika *osmolaritas* dinaikkan dari 200 menjadi 300 mOsmol/L. *Pseudomonas Aeruginosa* tumbuh di media *osmolaritas* tinggi (300 mOsmol/L) lebih tahan terhadap *fagositosis* dan lebih virulen.<sup>365</sup>

### 3. Dampak pada Kerentanan Antibiotik

Selain perannya dalam *virulensi* dan patogenesis, saluran *mekanosensitive* juga telah terbukti berdampak pada aktivitas antibiotik. Penelitian menunjukkan bahwa saluran *mekanosensitive* dapat berfungsi sebagai gerbang masuk untuk antibiotik tertentu ke dalam sel bakteri (Gambar 4.36 – A). Selain itu senyawa antimikroba tertentu dapat memicu pembukaan saluran *mekanosensitive* dan berperan dalam stres adaptasi dan *resistensi* terhadap senyawa tersebut <sup>366</sup>(Gambar 4.36 – B)

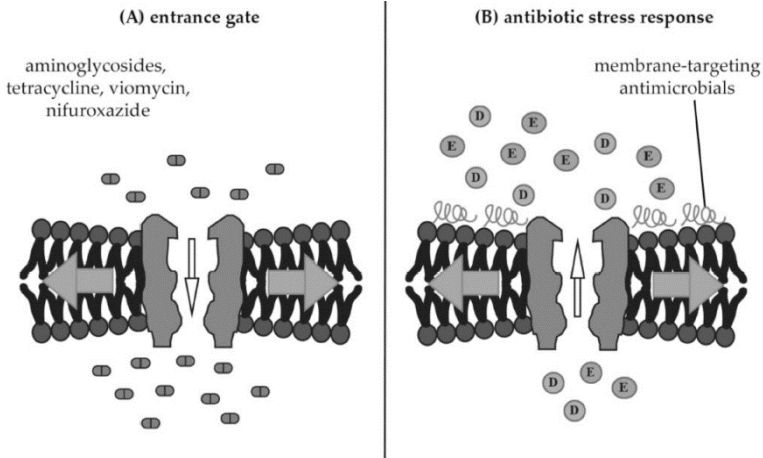
---

<sup>363</sup> ProP adalah protein membran bakteri yang merupakan anggota dari superfamili fasilitator utama. ProP berfungsi sebagai transporter *osmosensori* dan *osmoregulasi* dalam merespon perubahan tekanan osmotik dengan mengimpor zat terlarut yang kompatibel seperti *prolin* atau *glisin betaine*. Aktivitas ProP meningkat dengan tekanan osmotik dalam sel dan *proteoliposom*. ProP adalah *symporter* ion hidrogen dan zat terlarut yang kompatibel serta responsif terhadap konsentrasi *kaliium*

<sup>364</sup> EnvZ/OmpR adalah sistem pengaturan pada *Escherichia Coli* yang berfungsi sebagai *osmoregulasi* dalam merespon perubahan *osmolaritas* lingkungan dengan mengatur ekspresi *porin* membran luar OmpF dan OmpC. EnvZ adalah *histidin kinase* yang memiliki domain *osmosensori* sitoplasma sedangkan OmpR merupakan protein pengatur respons.

<sup>365</sup> Margareth Sidarta, Luna Baruah, and Michaela Wenzel, “Roles of Bacterial Mechanosensitive Channels in Infection and Antibiotic Susceptibility,” *Pharmaceuticals* 15, no. 7 (June 21, 2022): 770.

<sup>366</sup> Michaela Wenzel et al., “Small Cationic Antimicrobial Peptides Delocalize Peripheral Membrane Proteins,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, no. 14 (April 8, 2014).



Gambar 4.36 Interaksi MSC dengan antimikroba.

(A) Saluran *mekanosensitive* sebagai pintu masuk antimikroba ke dalam sel bakteri. Setelah membran meregang (panah oranye), saluran terbuka dan memungkinkan penyerapan yang lebih baik dari molekul antibiotik tertentu, seperti *aminoglikosida dihydrostreptomycin*, *spectinomycin*, dan *kanamycin* serta *tetracycline*, *viomycin*, dan *nifuroxazide*. (B) Saluran *mekanosensitive* sebagai bagian dari respons stres antibiotik. Perlakuan dengan antimikroba pada membran-aktif, seperti MP196, *nisin*, *Gramicidins*, dan *aureins* memicu peregangan membran dan pelepasan *asam amino osmoprotektif* (E = *glutamat*, D = *aspartat*), menghasilkan stabilisasi membran *osmotik* dan penurunan kerentanan antibiotik.

#### 4. MSC sebagai Titik Masuk Antibiotik

Beberapa penelitian menunjukkan potensi beberapa antibiotik yang tergantung pada saluran *mekanosensitive* atau meningkat dengan adanya saluran *mekanosensitive* (Tabel 4.9). Hal ini menunjukkan bahwa saluran ini bertindak sebagai rute masuk untuk antimikroba ke sel bakteri. Misalnya *aminoglikosida dihydrostreptomycin*, yang dapat mengikat dan mengubah konformasi Ec-MscL, sehingga menyebabkan *glutamat* dan *kalium* ke lingkungan dan masuknya antibiotik ke dalam sel.<sup>367</sup>

<sup>367</sup> Wray et al., "Dihydrostreptomycin Directly Binds to, Modulates, and Passes through the MscL Channel Pore."



Tabel 4.9 Antimikroba yang diketahui dipengaruhi oleh aktivitas saluran *mekanosensitive*.

Compounds Entering Cells through Mechanosensitive Channels	Compounds Triggering Amino-Acid Release from Mechanosensitive Channels
dihydrostreptomycin [19,20]	MP196 [11]
spectinomycin [19]	gramicidin A [11]
viomycin [19]	gramicidin S [11]
nifuroxazide [19]	nisin [11]
curcumin [63]	aurein 2.2 [11,21]
tetracycline [64,65]	aurein 2.3 [21]
* sublancin 168 [18]	aurein 2.2Δ3 [21]
	* penicillin [28,66–70]
	* ampicillin [28,66–70]

\*indirect evidence.

*Syok hipotonik* dapat juga meningkatkan potensi *aminoglikosida* untuk membunuh bakteri yang *resisten*. *Syok hipotonik* dapat berperan sebagai aktivator saluran *mekanosensitive*, seperti halnya *indole* atau *paraben* yang dapat meningkatkan efek ini.<sup>368</sup> Selain itu proses pembekuan cepat telah terbukti meningkatkan aktivitas *bakterisida aminoglikosida* terhadap bakteri patogen, termasuk yang *resisten*. Akibat kondisi di atas menyebabkan destabilisasi membran sel yang mengakibatkan aktivasi MscL, yang selanjutnya meningkatkan penyerapan *aminoglikosida* ke dalam sel.<sup>369</sup>

Senyawa lain juga telah terbukti memasuki sel bakteri melalui saluran *mekanosensitive* seperti *tuberactinomycin viomycin* dan *nitrofurantoin nifuroxazide* pada Ec-MscS dan Ec-MscL.<sup>370</sup> Demikian pula *curcumin*, merupakan senyawa antibakteri yang ditemukan dalam kunyit, baru – baru ini dilaporkan memiliki aktivitas pada MscL (tetapi tidak pada MscS). *Curcumin* telah terbukti mampu mengaktifkan Ec-MscL, baik dengan analisis *patch-clamp* membran bakteri maupun studi fisiologi/ *fluks in vivo*, yang menunjukkan bahwa MscL berfungsi sebagai pintu masuk untuk *curcumin*.<sup>371</sup> Selain itu, penelitian terbaru tentang agonis spesifik

<sup>368</sup> Liu Jiafeng, Xinmiao Fu, and Zengyi Chang, “Hypoionic Shock Treatment Enables Aminoglycosides Antibiotics to Eradicate Bacterial Persisters,” *Scientific Reports* 5, no. October (2015): 1–7.

<sup>369</sup> Yanna Zhao et al., “Rapid Freezing Enables Aminoglycosides To Eradicate Bacterial Persisters via Enhancing Mechanosensitive Channel MscL-Mediated Antibiotic Uptake,” ed. Carol A. Nancy, *mBio* 11, no. 1 (February 25, 2020).

<sup>370</sup> Irene Iscla et al., “Streptomycin Potency Is Dependent on MscL Channel Expression,” *Nature Communications* 5, no. 1 (December 10, 2014): 4891.

<sup>371</sup> Robin Wray, Irene Iscla, and Paul Blount, “Curcumin Activation of a Bacterial Mechanosensitive Channel Underlies Its Membrane Permeability and Adjuvant Properties,” *PLoS Pathogens* 17, no. 12 (2021): 1–15.

MscL pada *tetrasiklin* yang menunjukkan aktivitas pada MscL juga menggunakan saluran ini sebagai titik masuk.<sup>372</sup>

Aktivitas antibakteri yang bergantung pada MscL juga telah diamati untuk *sublancin 168*, sebuah antibiotik dengan mekanisme aksi yang belum diketahui. Aktifitas *sublancin 168* bergantung pada *osmolaritas* dimana konsentrasi NaCl yang tinggi dapat mengurangi sensitivitas terhadap *Bacillus Subtilis* dan *Staphylococcus. Aureus*. Penghilangan gen *mscL* dapat meningkatkan sensitif *sublancin 168* terhadap kuman yang *resisten* terhadap antibiotik, terlepas dari adanya NaCl. Namun, belum diketahui apakah MscL berfungsi sebagai titik masuk untuk *sublancin 168* atau terlibat dalam proses lain yang meningkatkan aktivitas *bakterisida* antibiotik ini.<sup>373</sup>

### 5. Aktivasi MSC sebagai *Stress Response Antibiotics*

Berbeda dengan kasus diatas, di mana saluran *mekanosensitive* biasanya meningkatkan aktivitas antibiotik namun penelitian lain telah menemukan bahwa saluran *mekanosensitive* dapat juga bertindak sebagai bagian dari *stress response antibiotics*, yang melindungi sel bakteri dari antibiotik target membran. Ditemukan suatu *peptida* antimikroba MP196 yang mengganggu struktur membran yang menyebabkan perpindahan protein membran perifer. Selain itu, *peptida* ini menginduksi pelepasan *glutamat* dan *aspartat* dari sel bakteri *Bacillus Subtilis* ke dalam media kultur, pelepasan *asam amino* ini dapat menghilangkan empat saluran *mekanosensitive* dalam organisme ini.<sup>374</sup>

Pelepasan *glutamat/ aspartat* yang serupa juga terjadi pada *peptida* antimikroba lainnya diantaranya *Gramicidin A*, *Gramicidin S*, *nisin*, dan *aureins 2.2, 2.3, dan 2.2Δ3*. Dengan demikian, saluran *mekanosensitive* terlibat dalam respon protektif stres untuk berbagai antimikroba target membran. Dalam kasus lain *Corynebacterium Glutamicum* mengekskresikan *glutamat* melalui saluran *mekanosensitivenya* MscCG (NCg1221) dan MscCG2,

---

<sup>372</sup> Robin Wray et al., "Novel MscL Agonists That Allow Multiple Antibiotics Cytoplasmic Access Activate the Channel through a Common Binding Site," ed. Peter J. Bond, *PLOS ONE* 15, no. 1 (January 24, 2020): e0228153.

<sup>373</sup> Thijs R. H. M. Kouwen et al., "The Large Mechanosensitive Channel MscL Determines Bacterial Susceptibility to the Bacteriocin Sublancin 168," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, no. 11 (November 2009): 4702–4711.

<sup>374</sup> Michaela Wenzel et al., "Antimicrobial Peptides from the Aurein Family Form Ion-Selective Pores in *Bacillus Subtilis*," *ChemBioChem* 16, no. 7 (May 4, 2015): 1101–1108.

dalam merespon *penisilin*, penghilangan *mScCG* dan *mScCG2* dapat mengurangi ekskresi *glutamat*.<sup>375</sup>

Seperti yang diulas oleh Nakayama dan rekan. *Corynebacterium Glutamicum* memproduksi *glutamat* secara berlebihan. Ketika sel dilakukan perlakuan khusus, seperti pembatasan *biotin*, penambahan *surfaktan ester asam lemak (tween 40 dan tween 60)*, atau antibiotik yang menghambat sintesis dinding sel, dapat meningkatkan ketegangan membran dan melemahkan dinding sel, menghasilkan tekanan *osmotik* yang memungkinkan penghabisan *glutamat*. Selain *L-glutamat*, *MscCG* juga mengangkut *L-aspartat* dan *L-fenilalanin*. Dengan demikian, penghilangan *mScCG* yang ditumbuhkan dalam media yang kekurangan *biotin* meningkatkan *L-glutamat* dan *L-aspartat intraseluler* yang lebih tinggi daripada tipe liar, hal ini menunjukkan bahwa saluran ini mengangkut kedua molekul ini. Strain *Bacillus Subtilis*, yang secara heterolog mengekspresikan *MscCG*, melepaskan *glutamat* dan *aspartat* melalui *MscCG* dengan *difusi pasif*, dimana *glutamat* lebih banyak dari pada *aspartat*.<sup>376</sup>

Produksi *glutamat* yang diinduksi *penisilin* di *Corynebacterium Glutamicum* menyebabkan peningkatan regulasi gen yang mengkode *MscCG* serta gen yang terlibat dalam mekanisme pertahanan seluler.<sup>377</sup> Hirasawa dan rekan menyatakan bahwa gen ini diaktifkan secara transkripsi sebagai bagian dari respon stres *penisilin*. Namun, hubungannya dengan produksi dan ekskresi *glutamat* masih belum jelas. Demikian pula, *ampisilin* telah terbukti menginduksi *transkripsi mscL* dan *mScS* dalam *Escherichia Coli*. Induksi ini tidak diamati dengan antibiotik lain, seperti *norfloxacin*, *gentamisin*, dan *ofloksasin*, yang memicu pembukaan saluran. Ekspresi berlebih dari *MscS* melindungi sel terhadap *sub-inhibitor* konsentrasi *ampisilin*. Menariknya, efek ini berkurang dengan memutasikan domain *sitoplasmanya*. Secara proses biokimia, mengungkapkan bahwa *L-ornithine*, *L-arginine*, dan suplementasi *D-glutamat* mengurangi aktivitas *ampisilin*. Ini mirip

---

<sup>375</sup> Yu Wang et al., "A Novel L Glutamate Exporter of *Corynebacterium Glutamicum*" ed. Claire Vieille, *Applied and Environmental Microbiology* 84, no. 6 (March 15, 2018).

<sup>376</sup> Ken-ichi HASHIMOTO et al., "Glutamate Is Excreted Across the Cytoplasmic Membrane through the NCgl1221 Channel of *Corynebacterium Glutamicum* by Passive Diffusion," *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 76, no. 7 (July 23, 2012): 1422–1424.

<sup>377</sup> Takashi Hirasawa et al., "Integrated Analysis of the Transcriptome and Metabolome of *Corynebacterium Glutamicum* during Penicillin-Induced Glutamic Acid Production," *Biotechnology Journal* 13, no. 5 (May 2018): 1700612.

dengan penurunan kerentanan *Bacillus Subtilis* untuk MP196, setelah suplementasi dengan *glutamat*.<sup>378</sup>

Hal ini dapat disimpulkan bahwa beberapa antibiotik memicu pembukaan saluran *mekanosensitive* dengan meregangkan membran mirip dengan yang disebabkan oleh peningkatan tekanan turgor. Namun beberapa bakteri mampu melepaskan *asam amino* yang dapat melindungi sel bakteri dari antibiotik target membran. Namun sejauh ini, mekanisme molekuler yang mendasari saluran *n mekanosensitive* yang diinduksi antibiotik dan pelepasan *asam amino* tetap sulit dipahami.

## 6. *Osmolaritas dan Peptida Pertahanan Host*

Sel bakteri terlindungi dari antibiotik, tidak hanya melalui pelepasan *glutamat/ aspartat* tetapi juga suplementasi eksogen *glutamat* dan garam juga melindungi sel bakteri dari antibiotik, yang sensitivitas terhadap garam *peptida* antimikroba. Seperti diketahui bahwa aktivitas *peptida* antimikroba secara signifikan berkurang di bawah kondisi *salinitas* tinggi, melalui pemblokiran negatif pada situs ikatan bermuatan pada membran sel oleh *kation* atau oleh interaksi elektrostatis garam dengan *peptida* itu sendiri. Pada kasus diatas, garam memang dapat memberikan stabilisasi *osmotik* membran sel, yang memunculkan efek perlindungan terhadap aksi antibiotik pada membran sel.<sup>379</sup>

Beberapa penelitian yang berkaitan dengan infeksi *urogenital*, terkait efek *osmostabilisasi*, misalnya proses *fagositosis Escherichia Coli* dan *Staphylococcus Saprophyticus* oleh *neutrofil* secara signifikan terganggu dalam urin, dengan *osmolaritas* yang lebih tinggi dan pH yang lebih rendah. *Neutrofil* mengandung *peptida* pertahanan host yang dilepaskan di *fagosom* setelah menelan patogen, aktivitasnya dapat terhambat di lingkungan dengan *osmolaritas* tinggi. Asogwa dan rekan menunjukkan bahwa strain *Salmonella Typhimurium*, saluran *mekanosensitive* nya YnaI, lebih rentan terhadap *makrofag*. Saluran ini dapat memainkan peran dalam respons protektif yang sama seperti pada saluran *mekanosensitive Bacillus Subtilis*, *Escherichia Coli*, dan *Corynebacterium Glutamicum*. Selain itu, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa saluran *mekanosensitive* diperlukan untuk *kolonisasi* atau *virulensi* inang, tidak hanya membantu dalam transisi antara lingkungan dengan *osmolaritas* yang berbeda tetapi

---

<sup>378</sup> Jason H. Yang et al., "A White-Box Machine Learning Approach for Revealing Antibiotic Mechanisms of Action," *Cell* 177, no. 6 (May 2019): 1649-1661.e9.

<sup>379</sup> Wenzel et al., "Small Cationic Antimicrobial Peptides Delocalize Peripheral Membrane Proteins."

juga dapat melindungi terhadap mekanisme pertahanan host seperti *peptida* antimikroba.<sup>380</sup>

## 7. MSC sebagai Target Obat Antimikroba Baru

Saluran *mekanosensitive* dapat meningkatkan *virulensi* bakteri dan kolonisasi host, berfungsi sebagai titik masuk untuk antibiotik tertentu ke dalam sel bakteri, atau merupakan bagian dari respons stres antibiotik protektif, semua fungsi ini menunjukkan bahwa saluran *mekanosensitive* memainkan peran penting selama infeksi yang memungkinkan dieksploitasi sebagai target obat baru. Meskipun saluran *mekanosensitive* biasanya tidak penting pada bakteri dan penghambatannya bahkan mungkin tidak menyebabkan cacat pertumbuhan di bawah kondisi laboratorium, namun penting untuk *virulensi* atau patogenesis atau dapat berfungsi sebagai target yang sangat baik untuk potensiator antibiotik, baik dengan meningkatkan penyerapan antibiotik atau dengan menghambat pertahanan bakteri, bahkan dapat berfungsi sebagai potensiator untuk kekebalan host dengan meningkatkan aktivitas antimikroba *peptida*. Modulasi pintu saluran menjadi keadaan “selalu terbuka” yang dapat menyebabkan kematian karena konten *intraseluler* yang tidak terhalang atau mengalami kebocoran. Dengan demikian, saluran *mekanosensitive* merupakan target obat yang serbaguna dan dapat dikembangkan. Banyak penelitian yang menunjukkan *inhibitor* selektif yang dapat menghambat atau memodulasi aktivitas saluran *mekanosensitive*, meskipun belum ada satu pun yang berhasil mencapai studi klinis untuk menunjukkan kemampuan obat dari saluran-saluran ini. Sejauh ini, telah dikembangkan *inhibitor* saluran *mekanosensitive* sebagai antimikroba atau potensiator antibiotik. Tabel 4.10 menunjukkan *inhibitor* dan *modulator* yang diketahui saat ini.<sup>381</sup>

## 8. Senyawa yang Menargetkan MSC secara Langsung

Beberapa senyawa telah dikembangkan untuk berinteraksi dengan merusak fungsi MscL (Tabel 4.10). MscL tidak memiliki filter selektif, sehingga saluran ini dapat merugikan sel, karena pori – porinya yang besar dan tidak selektif pada permukaan membran sel, mengakibatkan perubahan potensial membran dan mengakibatkan kematian sel.

---

<sup>380</sup> Chaudhuri et al., “Comprehensive Assignment of Roles for Salmonella Typhimurium Genes in Intestinal Colonization of Food-Producing Animals.”

<sup>381</sup> Arnadóttir and Chalfie, “Eukaryotic Mechanosensitive Channels.”

Tabel 4.10 Daftar *inhibitor* dan *modulator* aktivitas MSC

Compound	Target	Mechanism	Structural Class	Activity Shown against
<i>compounds directly targeting mechanosensitive channels</i>				
ramizol [83–88]	MscL MscS	reduces gating threshold	styrylbenzene	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Clostridium difficile</i>
011A [64,65,89]	MscL	stabilizes open state, increases permeability for antibiotics	small organic molecule	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Mycobacterium smegmatis</i>
K05 [64,65,89]	MscL	stabilizes open state, increases permeability for antibiotics	small organic molecule	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. smegmatis</i>
compound 262 [90]	MscL	stabilizes open state, increases permeability for antibiotics	small organic molecule	<i>E. coli</i> , <i>M. tuberculosis</i>
<i>compounds indirectly targeting mechanosensitive channels</i>				
parabens [91,92]	MscL MscS	modulates gating	4-hydroxybenzoic acid ester	<i>E. coli</i>
piscidins (P1 and P3) [93,94]	MscL MscS	sensitizes channel gating	alpha-helical peptide	<i>E. coli</i>
GsMTx4 [95–97]	MscL MscS	promotes or inhibits channel gating; concentration-dependent	globular peptide	<i>E. coli</i>
gadolinium chloride (GdCl <sub>3</sub> ) [98,99]	MscL MscS	inhibits channel gating	inorganic salt	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>

Salah satu senyawa antibiotik dengan target MscL adalah *ramizol*.<sup>382</sup> Senyawa ini terbukti menghambat pertumbuhan sel *Staphylococcus Aureus* yang mengekspresikan MscL secara *in vivo*. Meskipun kurang efektif, *ramizol* juga menghambat pertumbuhan sel yang mengekspresikan MscS, hal menunjukkan aktivasi nonspesifik saluran *mekanosensitive in vivo*. Selain itu saluran *mekanosensitive* bukan satu – satunya target *ramizol*, sel yang tidak mengekspresikan baik MscL atau MscS juga dihambat ketika diobati dengan konsentrasi yang lebih tinggi dari senyawa *ramizol*, hal ini menunjukkan mekanisme aksi tambahan yang bergantung pada konsentrasi. Namun berdasarkan analisis *patch-clamp*, *ramizol* hanya secara signifikan mengurangi ambang pintu MscL. Meskipun mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami, *ramizol* telah ditunjukkan efektif dalam model *Caenorhabditis Elegans* dari infeksi *Staphylococcus Aureus* yang *resisten methicillin*, sehingga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai terapi baru terhadap *resistensi* antibiotik terhadap infeksi bakteri. Selanjutnya, *ramizol* telah dieksplorasi lebih lanjut dalam studi pra klinis terhadap infeksi *Clostridium Difficile*, profil farmakokinetiknya, dosis dan pilihan pemberian obat, semuanya menunjukkan hasil yang menjanjikan.<sup>383</sup>

Dalam penelitian lain, dua agonis spesifik MscL, 011A dan K05, memiliki potensi sebagai antibiotik baru. Senyawa ini berikatan

<sup>382</sup> Shasha Rao et al., “Preclinical Development of Ramizol, an Antibiotic Belonging to a New Class, for the Treatment of Clostridium Difficile Colitis,” *Journal of Antibiotics* 69, no. 12 (2016): 879–884.

<sup>383</sup> Cindy Wolfe et al., “Comparison of the *In Vitro* Antibacterial Activity of Ramizol, Fidaxomicin, Vancomycin, and Metronidazole against 100 Clinical Isolates of Clostridium Difficile by Broth Microdilution,” *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 92, no. 3 (November 2018): 250–252.

dengan MscL dan meningkatkan kepekaannya terhadap tegangan membran. Senyawa ini berikatan dengan MscL yang menyebabkan penurunan viabilitas sel *Escherichia Coli*. Efek serupa juga diamati pada bakteri lain seperti *Staphylococcus Aureus* dan *Mycobacterium Smegmatis*. Dalam penelitian di dapatkan bahwa residu lisin pada posisi 97 dari Ec-MscL merupakan tempat pengikatan penting untuk kedua senyawa.<sup>384</sup> Ketika Bs-MscL, yang tidak memiliki residu lisin pada posisi yang setara, secara heterolog merupakan mutan *Escherichia Coli* mscL-null, strain ini tidak sensitif terhadap kedua senyawa ini. Baik AO11 dan KO5 telah dilaporkan meningkatkan potensi *dihydrostreptomycin*, *kanamisin*, *tetrasiklin*, dan *ampisilin* terhadap *Staphylococcus Aureus* dan *Mycobacterium Smegmatis* serta berperan sebagai adjuvant antibiotik.<sup>385</sup>

## 9. Senyawa secara Tidak Langsung Memodulasi Pintu Saluran

Selain molekul yang secara langsung berinteraksi dengan saluran *mekanosensitive*, terdapat beberapa senyawa yang diketahui dapat memodulasi pintu saluran melalui interaksi dengan lapisan ganda *lipid*. Misalnya molekul *amfipatik* dapat mengaktifkan saluran *mekanosensitive* dalam *spheroplasts Escherichia Coli* raksasa, di mana efektivitasnya sebanding dengan *hidrofobisitasnya*. Misalnya *Paraben* yang merupakan senyawa *amfipatik* telah digunakan sebagai antimikroba dalam makanan dan industri kosmetik. *Paraben* telah terbukti mengaktifkan MscL dan MscS.<sup>386</sup> *Paraben* mempengaruhi sensitivitas MscS secara berbeda, tergantung pada sisi mana digunakan. Ketika ditambahkan ke sisi periplasma, *paraben* meningkatkan sensitivitas MscS, sedangkan yang sebaliknya terjadi ketika *paraben* ditambahkan ke sisi *sitoplasma* dari membran. Efek ini mungkin disebabkan oleh gerbang MscS yang terletak di domain *sitoplasma*. Ketika diterapkan secara eksternal, *paraben* akan masukkan ke dalam dan meningkatkan ketegangan di dalam dan mengaktifkan gerbang saluran. Sebaliknya, ketika diterapkan secara internal, *paraben* akan meningkatkan tekanan lateral di sekitar saluran, menciptakan efek 'meremas', yang menghambat pembukaan saluran. Meskipun mekanisme antimikroba *paraben* masih belum jelas, karena targetnya tidak hanya pada saluran *mekanosensitive* saja, hal ini

<sup>384</sup> Robin Wray et al., "Novel Compounds That Specifically Bind and Modulate MscL: Insights into Channel Gating Mechanisms," *The FASEB Journal* 33, no. 3 (March 25, 2019): 3180–3189.

<sup>385</sup> Wray et al., "Novel MscL Agonists That Allow Multiple Antibiotics Cytoplasmic Access Activate the Channel through a Common Binding Site."

<sup>386</sup> Thom Nguyen et al., "The Effects of Parabens on the Mechanosensitive Channels of *E. Coli*," *European Biophysics Journal* 34, no. 5 (2005): 389–395.

dibuktikan dengan bakteri yang tidak memiliki saluran pun masih rentan terhadap *paraben*.<sup>387</sup>

Kelompok molekul *amfipatik* lain yang mempengaruhi saluran *mekanosensitive* adalah *piscidins* (P1 dan P3), yang diperkaya *histidin* dan merupakan antimikroba *alfa-heliks peptida*, telah terbukti menurunkan tegangan pengaktifan MscS dan MscL pada *Escherichia Coli sferoplas*. Komert dan rekan menyatakan bahwa *piscidins* dapat secara langsung atau tidak langsung memodifikasi batas protein *lipid* misalnya dengan menginduksi peregangan atau kelengkungan membran dan gaya redirect yang bekerja pada lapisan *lipid* ganda ke protein yang menghasilkan aktivasi ambang yang lebih rendah. Namun mutan *Escherichia Coli* yang kekurangan *mscL*, *mscS*, dan *mscK* tidak secara nyata berbeda dari tipe liar dalam sensitivitasnya terhadap *piscidins*, hal ini menunjukkan bahwa saluran *mekanosensitive* bukan target utama *piscidins*.<sup>388</sup>

Senyawa lain yang mampu memodulasi aktivitas saluran *mekanosensitive* adalah racun laba-laba/GsMTx (*Grammostola spatulata Mechano Toxin*) 4 yang merupakan *peptida amfipatik* globular. GsMTx4 telah dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba dan secara signifikan lebih aktif terhadap bakteri Gram positif. Pada percobaan *patch-clamp* mengungkapkan respons bifasik *Escherichia Coli* yaitu pada MscS dan MscK, dimana ketika *peptida* diaplikasikan pada sisi periplasma membran pada *peptida* konsentrasi rendah (2–4 M) dapat menurunkan sensitivitas saluran terhadap tekanan, tetapi sebaliknya terjadi ketika konsentrasi *peptida* yang lebih tinggi (12 M) dapat meningkatkan sensitivitas saluran terhadap tekanan. Dalam penelitian lain, penggunaan GsMTx4 ke sisi *sitoplasma* meningkatkan kecepatan pembukaan MscL dan MscS. Hal ini dikaitkan dengan ikatan *peptida* ke permukaan *lipid* yang secara lokal dapat meningkatkan ketegangan membran dan menstabilkan saluran *mekanosensitive*.<sup>389</sup>

Berbeda dengan aktivitas GsMTx4, GdCl (*Gadolinium Chlorida*) 3 secara eksklusif bertindak sebagai *inhibitor* yang memblokir pembukaan saluran *mekanosensitive*. Pemberian 100

<sup>387</sup> Kishore Kamaraju and Sergei Sukharev, "The Membrane Lateral Pressure-Perturbing Capacity of Parabens and Their Effects on the Mechanosensitive Channel Directly Correlate with Hydrophobicity †," *Biochemistry* 47, no. 40 (October 7, 2008): 10540–10550.

<sup>388</sup> Hannah Cetuk et al., "Differential Interactions of Piscidins with Phospholipids and Lipopolysaccharides at Membrane Interfaces," *Langmuir* 36, no. 18 (May 12, 2020): 5065–5077.

<sup>389</sup> Kishore Kamaraju et al., "Effects of GsMTx4 on Bacterial Mechanosensitive Channels in Inside-Out Patches from Giant Spheroplasts," *Biophysical Journal* 99, no. 9 (November 2010): 2870–2878.



$\mu\text{M}$   $\text{GdCl}_3$  dapat menghilangkan pintu saluran *mekanosensitive* *Escherichia Coli*, *Bacillus Subtilis* dan *Enterococcus Faecalis* melalui analisis *patch-clamp*. Studi *in vitro* lainnya menunjukkan bahwa  $\text{GdCl}_3$  hanya dapat menghambat pintu  $\text{MscL}$  pada *fosfolipid anionik* karena terjadi interaksi ion  $\text{Gd}^{3+}$  dengan membran sel. Interaksi ion *gadolinium* dapat menginduksi pepadatan *lipid bilayer* sehingga menghasilkan peningkatan tekanan lateral yang akan "meremas" saluran ke dalam keadaan tertutup. Saluran *mekanosensitive* dapat diaktifkan kembali dengan menghilangkan  $\text{GdCl}_3$  dari membran.<sup>390</sup>

Namun potensi molekul yang berdampak pada saluran *mekanosensitive* melalui gangguan lapisan ganda *lipid* sebagai obat antibakteri belum ditentukan, karena terhambat dalam masalah spesifisitas dan selektivitas senyawa tersebut.<sup>391</sup>

## K. Mekanosensitive Lainnya

Famili baru dari kanal ion yang diaktivasi secara mekanik seperti *PIEZO* yang berperan penting secara fisiologis pada *mamalia*, menjadi langkah penting dalam mempelajari peranan *mekanotransduksi* dalam Kesehatan manusia.<sup>392</sup> Kanal ion *Mekanosensitive* lainnya dari famili *K2P* (*Kalium 2 Pore*), *OSCA* (*Osmo Sensitive Cation*)/*TMEM* (*Transmembrane Protein*) 63 dan *TRP* (*Transient Receptor Potential*) merupakan *hyperosmolality gated calcium permeable* yang berperan sebagai kanal ion yang diaktivasi secara mekanik.<sup>393</sup>

### 1. PIEZO

Famili kanal *PIEZO* merupakan kelas pertama yang diidentifikasi dari *mekanotransduksi kationik non selektif* yang secara fisiologis terdapat pada *mamalia*. *PIEZO* memiliki peran dalam proses *mekanotransduksi* yang luas dan bervariasi.<sup>394</sup> *PIEZO*

---

<sup>390</sup> Yury A. Ermakov et al., "Gadolinium Ions Block Mechanosensitive Channels by Altering the Packing and Lateral Pressure of Anionic Lipids," *Biophysical Journal* 98, no. 6 (March 2010): 1018–1027.

<sup>391</sup> Yuanzheng Gu and Chen Gu, "Physiological and Pathological Functions of Mechanosensitive Ion Channels," *Molecular Neurobiology* 50, no. 2 (October 15, 2014): 339–347.

<sup>392</sup> Bertrand Coste et al., "Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels," *Science* 330, no. 6000 (October 2010): 55–60.

<sup>393</sup> Swetha E Murthy et al., "OSCA/TMEM63 Are an Evolutionarily Conserved Family of Mechanically Activated Ion Channels," *eLife* 7 (November 1, 2018).

<sup>394</sup> Swetha E. Murthy, Adrienne E. Dubin, and Ardem Patapoutian, "Piezos Thrive under Pressure: Mechanically Activated Ion Channels in Health and

terlibat dalam peran *mekanosensori* yang seperti suara,<sup>395</sup> sentuhan,<sup>396</sup> refleks *baroreseptor*<sup>397</sup> serta beberapa fungsi lain, termasuk proses *angiogenesis*,<sup>398</sup> perkembangan katup jantung<sup>399</sup> dan *diferensiasi* sel induk serta proses regulasi seperti pembentukan tulang,<sup>400</sup> *migrasi* sel regenerasi akson,<sup>401</sup> respons inflamasi sel imun bawaan<sup>402</sup> dan regulasi volume sel darah merah.<sup>403</sup>

## 2. K2P (*Kalium 2 Pore*)

Terdapat tiga jenis kanal ion *mekanosensitive* dari famili kanal K2P yaitu kanal ion *mekanosensitive* TREK (*Twik Related K<sup>+</sup> channel*) 1, TREK-2 dan TRAAK (*Twik Related Arachidonic Acid stimulated K<sup>+</sup> channel*). TRAAK dan kanal TREK dapat diaktifkan oleh berbagai rangsangan mekanis, termasuk suara, peregangan, tusukan, rangsangan cairan, suhu dan beragam kelompok bahan kimia, termasuk *lisolipid*, anestesi volatil dan antidepresan. Baik kanal TRAAK dan TREK sensitif terhadap berbagai regangan, dari 0,5 mN m<sup>-1</sup> hingga titik lisis membran 12 mN m<sup>-1</sup>, dan probabilitas

Disease,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 18, no. 12 (December 4, 2017): 771–783.

<sup>395</sup> Defei Liao et al., “Activation of Piezo1 Mechanosensitive Ion Channel in HEK293T Cells by 30 MHz Vertically Deployed Surface Acoustic Waves,” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 518, no. 3 (October 2019): 541–547.

<sup>396</sup> Swetha E. Murthy et al., “The Mechanosensitive Ion Channel Piezo2 Mediates Sensitivity to Mechanical Pain in Mice,” *Science Translational Medicine* 10, no. 462 (October 10, 2018).

<sup>397</sup> Wei-Zheng Zeng et al., “PIEZOs Mediate Neuronal Sensing of Blood Pressure and the Baroreceptor Reflex,” *Science* 362, no. 6413 (October 26, 2018): 464–467.

<sup>398</sup> Hojin Kang et al., “Piezo1 Mediates Angiogenesis through Activation of MT1-MMP Signaling,” *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 316, no. 1 (January 1, 2019): C92–C103.

<sup>399</sup> Adèle Faucherre et al., “Piezo1 Is Required for Outflow Tract and Aortic Valve Development,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 143 (June 2020): 51–62.

<sup>400</sup> Weijia Sun et al., “The Mechanosensitive Piezo1 Channel Is Required for Bone Formation,” *eLife* 8 (July 10, 2019).

<sup>401</sup> Yuanquan Song et al., “The Mechanosensitive Ion Channel Piezo Inhibits Axon Regeneration,” *Neuron* 102, no. 2 (April 2019): 373–389.e6.

<sup>402</sup> Angel G. Solis et al., “Mechanosensation of Cyclical Force by PIEZO1 Is Essential for Innate Immunity,” *Nature* 573, no. 7772 (September 5, 2019): 69–74.

<sup>403</sup> Shang Ma et al., “Common PIEZO1 Allele in African Populations Causes RBC Dehydration and Attenuates Plasmodium Infection,” *Cell* 173, no. 2 (April 2018): 443–455.e12.

terbukanya sebanding dengan regangan membran yang diterapkan.<sup>404</sup>

### 3. OSCA (*Osmo Sensitive Cation*)/ TMEM (*Transmembrane Protein*) 63

Kanal protein OSCA/TMEM63 merupakan famili terbesar kanal *mekanosensitive*, protein OSCA membentuk pori – pori sebagai kanal *mekanosensitive* yang banyak ditemukan di seluruh tumbuhan dan hewan. OSCA/TMEM63A dan TMEM63B diaktifkan dengan peregangan yang lebih tinggi dibanding dengan kanal PIEZO. Pada tanaman, mutasi pada OSCA mengganggu respons sel terhadap stres dan menghambat pertumbuhan akar dalam kondisi *hiperosmotik*.<sup>405</sup> Pada manusia, mutasi pada TMEM63A dikaitkan dengan cacat *mielinasi* pada bayi, meskipun saat ini tidak jelas apakah ini terkait dengan peran *mekanosensori*.<sup>406</sup>

### 4. TRP (*Transient Receptor Potential*)

TRP terlibat dalam berbagai proses sensorik termasuk *kemosensasi*, *termosensasi*, *mekanosensasi*, dan *osmosensasi*. Struktur arsitekturnya mirip *tetramerik kanonik* dengan *terminus* N dan C *sitosolik* dan enam domain TM (*Trans Membran*). Beberapa anggota famili kanal ion TRP merupakan *mekanosensitive* kecuali *mechanosensor Drosophila Melanogaster* yang merupakan NOMPC (*No Mechanoreceptor Potential C*), TRP pada *Drosophila Melanogaster* secara langsung sulit diaktifkan oleh rangsangan mekanik.<sup>407</sup> NOMPC pertama kali dikloning dari bulu sensorik lalat buah. Dan banyak diekspresikan dalam organ *mekanosensori* bersilia seperti *Drosophila Melanogaster*, *Caenorhabditis Elegans* dan *zebrafish* di mana gaya mekanik menyentuh silia sensorik. NOMPC adalah kanal ion yang diaktifkan secara mekanis di *Drosophila*, tetapi tidak sama dengan *mamalia*.<sup>408</sup>

---

<sup>404</sup> Stephen G. Brohawn, “How Ion Channels Sense Mechanical Force: Insights from Mechanosensitive K2P Channels TRAAK, TREK1, and TREK2,” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1352, no. 1 (September 2015): 20–32.

<sup>405</sup> Murthy et al., “OSCA/TMEM63 Are an Evolutionarily Conserved Family of Mechanically Activated Ion Channels.”

<sup>406</sup> Huifang Yan et al., “Heterozygous Variants in the Mechanosensitive Ion Channel TMEM63A Result in Transient Hypomyelination during Infancy,” *The American Journal of Human Genetics* 105, no. 5 (November 2019): 996–1004.

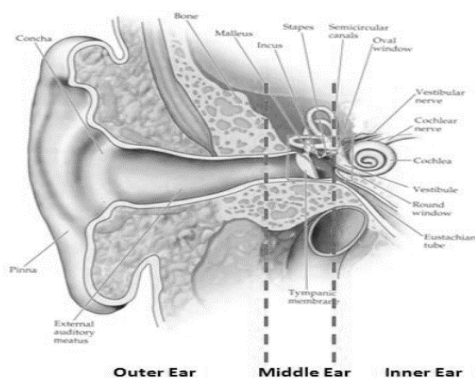
<sup>407</sup> Li E. Cheng et al., “The Role of the TRP Channel NompC in *Drosophila* Larval and Adult Locomotion,” *Neuron* 67, no. 3 (August 2010): 373–380.

<sup>408</sup> Jeongmi Lee et al., “*Drosophila* TRPN( = NOMPC) Channel Localizes to the Distal End of Mechanosensory Cilia,” ed. Cayetano Gonzalez, *PLoS ONE* 5, no. 6 (June 8, 2010): e11012.

TRPV4 (*Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 4*) merupakan reseptor yang cukup banyak diteliti sebagai kanal yang diaktivasi mekanis secara langsung dari kanal TRP *mamalia*. TRPV4 terlibat dalam beberapa proses yang bergantung pada kanal ion *mekanosensitive*, diantaranya proses *osmoregulasi*, kontrol tonus pembuluh darah dan *nociceptor*. Penelitian pada sel *kondrositikus* menunjukkan bahwa TRPV4 tidak diaktifkan dengan peregangan namun melalui *mechanotransducer primer* seperti molekul *amphipathy diacylglycerol* yang meninduksi pembukaan kanal *mechano sensitif*.<sup>409</sup>

## 5. Kanal Ion *Mekanosensitive* pada Telinga Manusia

Telinga terdiri dari tiga bagian yaitu telinga luar, telinga tengah, dan telinga dalam. Telinga luar terdiri dari *pinna*, *concha* dan *meatus auditorius*. Ketiga komponen ini bertindak untuk menangkap sinyal akustik dan mengarahkannya ke saluran telinga, di mana sinyal akustik berjalan ke *membran timpani*. Begitu gelombang akustik memasuki telinga tengah, mereka diubah menjadi getaran mekanis oleh tulang-tulang telinga tengah: *maleus*, *inkus*, dan *stapes*. Tulang-tulang ini menghubungkan *membran timpani* ke *koklea* telinga bagian dalam.<sup>410</sup> Gambar 4.37

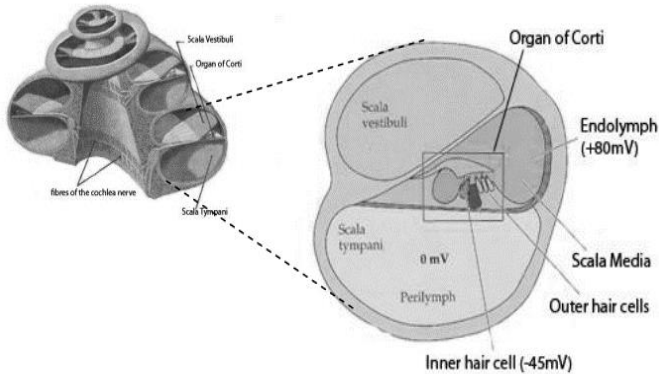


Gambar 4.37 Organ telinga

<sup>409</sup> M Rocio Servin-Vences et al., "Direct Measurement of TRPV4 and PIEZO1 Activity Reveals Multiple Mechanotransduction Pathways in Chondrocytes," *eLife* 6 (January 30, 2017).

<sup>410</sup> Robert V. Harrison and Jaina Negandhi, "Resting Neural Activity Patterns in Auditory Brainstem and Midbrain in Conductive Hearing Loss," *Acta Oto-Laryngologica* 132, no. 4 (2012): 409–414.

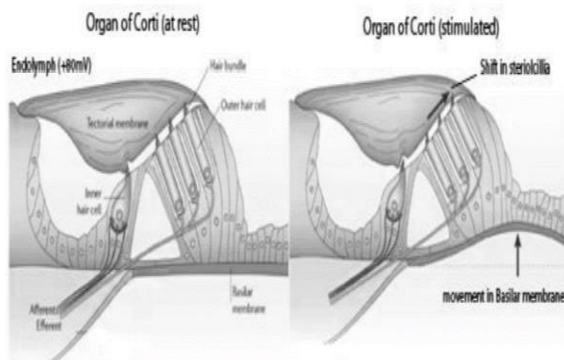
Telinga bagian dalam terdiri dari struktur tulang berbentuk spiral yang disebut *koklea*. *koklea* terdiri dari tiga ruang yaitu *vestibuli*, *timpani* dan *media*. Selama stimulasi suara, getaran mekanis yang diinduksi melalui tulang – tulang telinga tengah mencapai *koklea* dan mengirimkan getaran yang mengaktifkan gerakan *membran basilar*. Gambar 4.38



Gambar 4.38 *Koklea*

*Membran basilar* adalah struktur yang membentang sepanjang *koklea* dan yang melekat pada organ sensorik *corti*. *Membran basilar* bergetar dalam menanggapi sinyal akustik. Di dasar *koklea*, *membran basilar* sempit dan kaku sehingga memungkinkannya bergetar kuat untuk komponen yang berfrekuensi tinggi dari sinyal suara. Di puncak *membran basilar* lebih lebar dan lebih fleksibel sehingga memungkinkan untuk merespons suara frekuensi rendah dengan baik. *Membran basilar* menyebabkan *stereosilia* pada sel rambut luar menekuk terhadap *membran tektorial* dan pergerakan cairan *endolimfe* menyebabkan *defleksi stereosilia* pada sel – sel rambut bagian dalam.<sup>411</sup> Gambar 4.39

<sup>411</sup> Harrison and Negandhi, “Resting Neural Activity Patterns in Auditory Brainstem and Midbrain in Conductive Hearing Loss.”



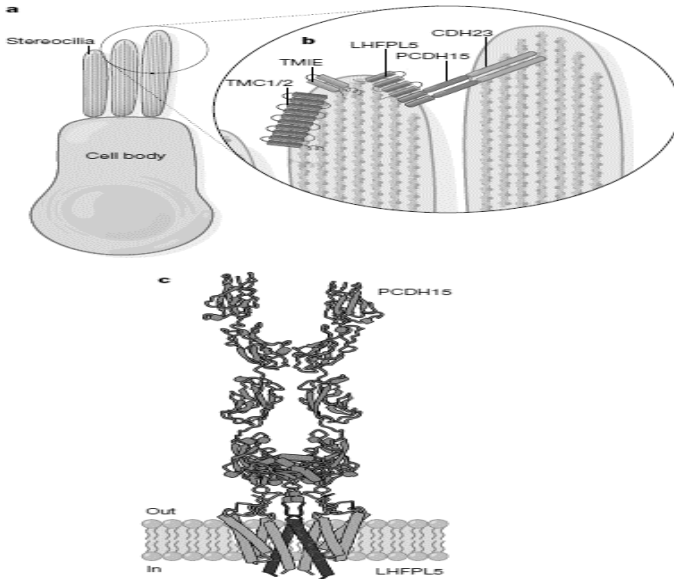
Gambar 4.39 Organ corti

Di dalam *koklea* terdapat satu baris sel rambut dalam dan tiga baris sel rambut luar. sel rambut luar memiliki struktur dan fungsi yang sesuai dengan perannya sebagai penguat biologis di dalam *koklea*. Sel rambut luar bertindak seperti pre-amplifier akustik. Sel rambut luar meningkatkan getaran mekanis dari rangsangan suara yang dideteksi oleh sel rambut bagian dalam. MET (*Mechano Electrical Transduction*) diaktifkan secara mekanis pada sel – sel rambut *mekanosensorik* dari sistem pendengaran dan *vestibular* melalui getaran yang disebabkan oleh gelombang suara pada struktur rambut khusus yang disebut *stereocilia*. *Stereocilia* disusun dalam pola tangga baris dengan ketinggian yang sama dan dihubungkan oleh tautan ujung *filamen*. Ketika *stereocilia defleksi*, tautan ujung *filamen* mentransmisikan gaya ke kanal ion mekanik menghasilkan *depolarisasi* sel rambut. Tautan ujung *filamen* terdiri dari dua komponen yaitu *cadherin 23* yang melekat pada *stereocilium* atas dan PCDH (*Proto Cadherin*) 15 terhubung ke *stereocilium* bawah di mana kanal MET terlokalisasi.<sup>412</sup> Tiga protein yang sangat penting untuk arus kanal MET dan ko-lokalisasi dengan PCDH 15 diantaranya TMC (*Transmembrane Channel-like protein*) 1 atau TMC2, TMIE (*Trans Membran Inner Ear*), dan LHFPL (*Lipoma High mobility group IC Fusion Partner Like*) 5 disebut juga protein TMHS (*Trans Membran Hair cell Stereocilia*).<sup>413</sup> Beberapa penelitian menunjukkan peran TMC1 dan TMC2 terhadap pori

<sup>412</sup> Christopher L. Cunningham and Ulrich Müller, “Molecular Structure of the Hair Cell Mechano-electrical Transduction Complex,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 9, no. 5 (May 2019): a033167.

<sup>413</sup> Wei Xiong et al., “TMHS Is an Integral Component of the Mechanotransduction Machinery of Cochlear Hair Cells,” *Cell* 151, no. 6 (December 2012): 1283–1295.

kanal MET, dimana mutasi pada TMC1 dapat menyebabkan tuli pada tikus yang mengubah *permeabilitas* ion, konduktansi kanal tunggal dan blokade arus kanal MET.<sup>414</sup> Gambar 4.40

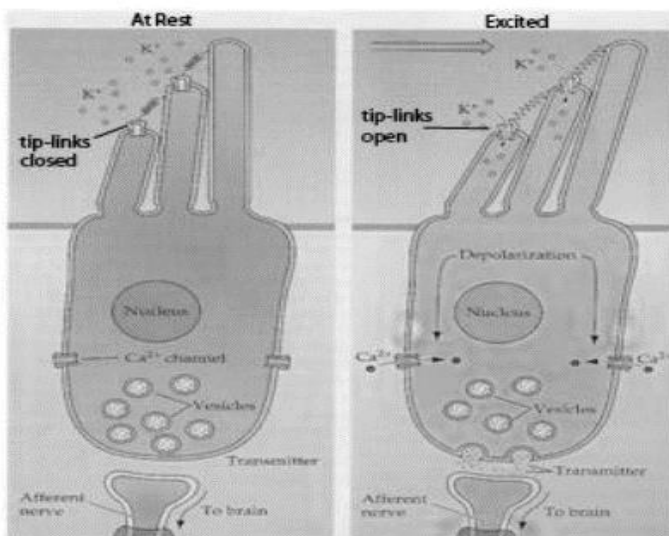


Gambar 4.40 Kanal kompleks MET

Sel rambut bagian dalam adalah reseptor sensorik dari pendengaran. Pada setiap sinaps sel rambut dalam ada transfer informasi ke *afere*n koklea serabut saraf yang memproyeksikan ke otak. Transfer informasi ini dari sel rambut ke *neuron* melalui pelepasan *neurotransmitter* (*glutamat*) pada *sinapsis* sel rambut bagian dalam. *Defleksi stereocillia* pada sel rambut bagian dalam menghasilkan pembukaan dan penutupan saluran ion membran yang terkait dengan *tip links* yang memungkinkan aliran aktif ion dari *endolimfe*, di mana terdapat perbedaan potensial membran antara potensial tinggi (+80mV), dan potensial rendah (-50mV). *Depolarisasi* yang dihasilkan membuka saluran *kalsium* sehingga memungkinkan *kalsium* masuk ke dalam sel yang menginduksi pelepasan *vesikel* yang mengandung *neurotransmitter* (*glutamat*) pada sinaps sel rambut. *Neurotransmitter* yang dilepaskan ber *difusi* dari *presinaps terminal* ke *terminal pasca sinaptik* dari serat saraf *afere*n (*sel ganglion spiral*), men *depolarisasi dendrit perifer* dan memicu potensial aksi. Sinyal ini akan melakukan perjalanan dari

<sup>414</sup> Yanyan Jia et al., "TMC1 and TMC2 Proteins Are Pore-Forming Subunits of Mechanosensitive Ion Channels," *Neuron* 105, no. 2 (January 2020): 310-321.e3.

*neuron* ke *nukleus koklea* batang otak, dan kemudian melalui jalur pendengaran naik ke *korteks* pendengaran. Gambar 4.41



Gambar 4.41 Defleksi stereosilia

## L. Pensinyalan Kalsium pada Prokariota

$\text{Ca}^{2+}$  bebas *intraseluler* berfungsi sebagai pembawa pesan universal di semua sel *eukariotik*. Sel merespons rangsangan lingkungan dengan perubahan sementara konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *intraseluler* ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ), yang digunakan oleh sel untuk mengirimkan informasi. Respons fisiologis bergantung pada kecepatan, besar, dan pola *spatiotemporal* dari sinyal  $\text{Ca}^{2+}$ . Pada dasarnya tingkat *kalsium sitosolik* bebas diatur oleh protein pengikat  $\text{Ca}^{2+}$ , pengangkut primer dan sekunder dan cadangan  $\text{Ca}^{2+}$  *sitosolik* untuk mencegah toksisitas *kalsium fosfat*.<sup>415</sup>

Meskipun peran  $\text{Ca}^{2+}$  pada *prokariota* masih belum jelas, terdapat bukti yang mendukung peran ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) dalam transduksi sinyal pada bakteri. Bukti tidak langsung menunjukkan bahwa  $\text{Ca}^{2+}$  mempengaruhi setiap proses fisiologis bakteri diantaranya: *kemotaksis*, *diferensiasi sel* seperti perkembangan spora dan pembentukan *heterokista*, transpor membran, *virulensi* dan

<sup>415</sup> Delfina C. Domínguez, Manita Guragain, and Marianna Patrauchan, "Calcium Binding Proteins and Calcium Signaling in Prokaryotes," *Cell Calcium* 57, no. 3 (March 2015): 151–165.



interaksi patogen inang.<sup>416</sup> Mirip dengan *eukariota*, bakteri mempertahankan  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *sitosolik* dalam kisaran nM bahkan di hadapan  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler* dalam kisaran mM.<sup>417</sup>  $\text{Ca}^{2+}$  *stimulus respons* telah didokumentasikan dalam banyak penelitian yang memberikan respon terhadap stres lingkungan, racun metabolit karbohidrat, signaling *kuinolon*<sup>418</sup> dan sekresi tipe III, yang merupakan sistem sekretori yang terdiri dari protein yang ditemukan pada bakteri Gram negatif patogen yang digunakan untuk menginfeksi sel *eukariotik*, hal ini menunjukkan bahwa sinyal  $\text{Ca}^{2+}$  relevan dengan fisiologi mikroba.<sup>419</sup>

*Transporter* primer dan sekunder termasuk saluran ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ) telah diidentifikasi dalam berbagai bakteri. Namun bukti langsung bahwa *transporter* ini mengatur konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  bebas di dalam *sitosol* masih terbatas. Terdapat penelitian tentang protein pengikat kalsium atau CaBP (*Calcium Binding Protein*) pada beberapa bakteri, diantaranya domain EF-hand, seperti *motif  $\beta$ -rolls*, *motif Greek Key*, dan *domain Big  $\text{Ca}^{2+}$* , tetapi peran fungsional masih perlu diselidiki lebih lanjut. Studi *proteomik* dan *transkriptomik*<sup>420</sup> di *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* dan *Bacillus Subtilis* menunjukkan bahwa ratusan gen dan protein diregulasi naik dan turun nya oleh perubahan dalam ( $[\text{Ca}^{2+}]$ ).<sup>421</sup>

## 1. Homeostatis $\text{Ca}^{2+}$ pada Bakteri

Pengukuran konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *intraseluler* ( $[\text{Ca}^{2+}]$ ) pada bakteri sangat sulit karena karakteristik fisik sel bakteri yang unik ditambah lagi kontaminasi dan kurangnya selektivitas  $\text{Ca}^{2+}$  *khelator*. Namun dengan teknologi molekuler, gen *fotoprotein aequorin*

<sup>416</sup> Amanda J. Hay et al., "Calcium Enhances Bile Salt-Dependent Virulence Activation in *Vibrio Cholerae*," ed. Nancy E. Freitag, *Infection and Immunity* 85, no. 1 (January 2017).

<sup>417</sup> Manita Guragain et al., "Calcium Homeostasis in *Pseudomonas Aeruginosa* Requires Multiple Transporters and Modulates Swarming Motility," *Cell Calcium* 54, no. 5 (November 2013): 350–361.

<sup>418</sup> M. González-Pleiter, F. Leganés, and F. Fernández-Piñas, "Intracellular Free  $\text{Ca}^{2+}$  Signals Antibiotic Exposure in *Cyanobacterium*," *RSC Advances* 7, no. 56 (2017): 35385–35393.

<sup>419</sup> Cindy J. Gode-Potratz, Daniel M. Chodur, and Linda L. McCarter, "Calcium and Iron Regulate Swarming and Type III Secretion in *Vibrio Parahaemolyticus*," *Journal of Bacteriology* 192, no. 22 (November 15, 2010): 6025–6038.

<sup>420</sup> *Proteomik* merupakan studi tentang rangkaian protein yang dihasilkan oleh organisme tertentu sedangkan *transkriptomik* merupakan studi tentang rangkaian mRNA yang disintesis oleh organisme tertentu.

<sup>421</sup> Delfina C. Domínguez, "Calcium Signaling in Prokaryotes," in *Calcium and Signal Transduction* (InTech, 2018), 89–106.

diekspresikan dalam sel bakteri untuk mengukur  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *sitosolik* dalam sel hidup. Dengan cara ini, beberapa peneliti dapat terus memantau  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *sitosolik* dalam beberapa bakteri. Semua bakteri yang diuji mempertahankan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *sitosol* yang sangat rendah, bahkan dengan kadar 1–10 mM  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler*;  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *sitosol* dalam sel bakteri berkisar antara 100 hingga 300 nM, nilai yang sangat mirip dengan yang diamati pada sel *eukariotik*. Temuan ini menunjukkan bahwa sel mikroba harus memiliki sistem transportasi (masuk dan keluar), protein atau struktur lain yang dapat berfungsi sebagai homeostasis kadar  $\text{Ca}^{2+}$  *sitosol*.<sup>422</sup>

Peran saluran ATPase dalam homeostasis  $\text{Ca}^{2+}$  belum diselidiki lebih lanjut dan tidak ada satu pun yang terbukti secara eksperimental yang menunjukkan bahwa saluran ini berperan dalam mengangkut  $\text{Ca}^{2+}$  secara khusus. Namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa gangguan ATPase tertentu (PA2435, PA3920, PA2092) dan protein *EF hand* adalah bukti bahwa *transporter* ini diperlukan untuk mempertahankan  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler* pada tingkat yang rendah pada *Pseudomonas Aeruginosa*.<sup>423</sup> Analisis *proteomik* pada *Bacillus Subtilis* menunjukkan bahwa beberapa protein *sitosol* tampaknya mengikat  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>424</sup> Beberapa protein yang diidentifikasi dengan *kromatografi cair/ spektrometri* massa diantaranya *ATPase transpor kation potensial*, *fruktosa biphosfat aldolase*, *DnaK 70* dan *adenilat kinase*. Protein – protein ini diinduksi ketika sel diperlakukan dengan *kation chelator divalen ekstraseluler* yaitu EGTA (*Etilena Glikol Tetraasetat Acid*) dimana protein ini berkurang ketika diperlakukan dengan  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler* tinggi. Namun tidak satu pun dari protein ini yang memiliki domain  $\text{Ca}^{2+}$  yang mengikat. Terutama gen yang mengkode *fruktosa biphosfat aldolase*, *DnaK 70* dan *adenilat kinase* pada *Escherichia Coli*. Temuan ini menunjukkan bahwa mungkin protein lain dan kelompok protein *anionik* yang belum dikarakterisasi terlibat dalam penyangga  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *intraseluler*.<sup>425</sup>

Walaupun Sel bakteri memiliki kekurangan organel seperti *retikulum endoplasma* dan *mitokondria* dibandingkan dengan sel

<sup>422</sup> Domínguez, “Calcium Signaling in Prokaryotes.”

<sup>423</sup> Svetlana A. Sarkisova et al., “A *Pseudomonas Aeruginosa* EF-Hand Protein, EfhP (PA4107), Modulates Stress Responses and Virulence at High Calcium Concentration,” ed. Holger Rohde, *PLoS ONE* 9, no. 6 (June 11, 2014): e98985.

<sup>424</sup> Delfina C Domniguez, “Proteome Analysis of *B. Subtilis* in Response to Calcium,” *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques* s6 (2011): 1–9.

<sup>425</sup> Domínguez, “Calcium Signaling in Prokaryotes.”

*eukariota* dimana *retikulum endoplasma* dan *mitokondria* berperan dalam regulasi  $Ca^{2+}$ , namun beberapa bakteri mengandung *vesikel* yang terikat dalam membran yaitu *acidocalcisomes* dan butiran *polifosfat* yang dapat menyimpan  $Ca^{2+}$ .<sup>426</sup> Struktur lain yang mengikat  $Ca^{2+}$  dalam jumlah yang signifikan adalah DNA dan kompleks PHB (*Poli-(R)-3 Hidroksi Butirat*) PP (*Poli Phosfat*). Selain itu, ruang periplasma yang merupakan daerah antara membran *sitoplasma* bagian dalam dan membran luar bakteri pada bakteri Gram negatif dan Gram positif, berperan sebagai penyimpan  $Ca^{2+}$ . Pengukuran  $Ca^{2+}$  bebas *intraseluler* dalam ruang periplasma pada sel *Escherichia Coli* dapat menyimpan  $Ca^{2+}$  3 – 6 kali lipat.<sup>427</sup>

## 2. Sistem Transportasi *Influx* dan *Efflux* pada Bakteri

### a. *Influx*

Beberapa saluran yang telah diketahui berperan pada proses *influx* bakteri diantaranya saluran *kation* ( $Na^+$  dan  $K^+$ ) dan *anion* ( $Cl^-$ ), ATPases, namun beberapa bakteri memiliki saluran ion *mekanosensitive* yang memiliki konduktansi besar sehingga memungkinkan  $Ca^{2+}$  masuk ke dalam sel. Sebagai contoh saluran *mekanosensitive* di *Escherichia Coli* yaitu MscL dan MscS menunjukkan peranannya dalam masuknya  $Ca^{2+}$  kedalam sel.<sup>428</sup> Selain itu terdapat mekanisme lain untuk mempertahankan kondisi kadar  $Ca^{2+}$  yaitu kompleks PHB-PP. Saluran ini sangat selektif untuk  $Ca^{2+}$  pada pH fisiologis. Kompleks PHB-PP yang banyak dalam fase diam berkorelasi dengan kenaikan kadar  $Ca^{2+}$  dalam *sitosol*. Penelitian Bruni dan rekan melaporkan bahwa masuknya  $Ca^{2+}$  diinduksi oleh *depolarisasi* tegangan pada *Escherichia Coli*. Hal ini menunjukkan bahwa bakteri dapat merasakan lingkungan mereka melalui  $Ca^{2+}$  yang diinduksi oleh tegangan, hal ini mirip dengan sel *eukariotik*.<sup>429</sup>

### b. *Efflux*

Pada sebagian besar bakteri,  $Ca^{2+}$  dikeluarkan oleh  $Ca^{2+}$  *exchangers* yaitu  $Ca^{2+}/H^+$  atau  $Ca^{2+}/Na^+$  *antiporter*. System

---

<sup>426</sup> Sarah K. Ward et al., "Single-Cell Elemental Analysis of Bacteria: Quantitative Analysis of Polyphosphates in Mycobacterium Tuberculosis," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2 (2012): 1–7.

<sup>427</sup> Dominguez, "Calcium Signaling in Prokaryotes."

<sup>428</sup> Ian R. Booth et al., "The Evolution of Bacterial Mechanosensitive Channels," *Cell Calcium* 57, no. 3 (March 2015): 140–150.

<sup>429</sup> Giancarlo N. Bruni et al., "Voltage-Gated Calcium Flux Mediates *Escherichia Coli* Mechanosensation," *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, no. 35 (August 29, 2017): 9445–9450.

tranpostasi ini memiliki afinitas yang rendah terhadap  $\text{Ca}^{2+}$  dan menggunakan energi yang tersimpan dalam gradien elektrokimia ion. Pada *Escherichia Coli*, terdapat beberapa protein yang berperan dalam  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$  atau  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  *antiporter* yaitu protein ChaA dan YrbG. Sedangkan pada *Bacillus lactis* terdapat protein yang secara selektif mengikat  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Ba}^{2+}$  yaitu LmrP. Penggunaan energi yang berperan dalam mekanisme *efflux* dari  $\text{Ca}^{2+}$  adalah ATP. ATP dapat mengatur  $\text{Ca}^{2+}$  *efflux* melalui ATPase. Gen *tpD* yang mengkode komponen ATPase diperlukan untuk proses normal *efflux*  $\text{Ca}^{2+}$ . Meskipun tidak ada *transporter* khusus yang diperlukan, namun proses ini menunjukkan bahwa ATP diperlukan untuk pengangkutan  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>430</sup>

### 3. CaBP (*Ca<sup>2+</sup> Binding Protein*) pada Bakteri

Jika perubahan  $\text{Ca}^{2+}$  bebas dalam *sitosol* memiliki efek pada fisiologi bakteri, maka sel bakteri harus memiliki protein target  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler* selain mekanisme *influx* dan *efflux* yang dikenal dengan CaBP. Terdapat banyak CaBP yang telah diidentifikasi yaitu sekitar 397 protein *EF hand* berdasarkan analisis urutan *genom prokariotik* menurut Zhou dan rekan. CaBP *prokariotik* memiliki beragam kelompok protein yang menunjukkan keragaman struktural yang luas. Karakteristik struktural dari protein ini menunjukkan bahwa mereka dapat memainkan peran struktural dan atau dapat berfungsi sebagai sensor/transduser sinyal. Pengikatan  $\text{Ca}^{2+}$  dapat menyebabkan stabilisasi protein.<sup>431</sup>

### 4. Pensinyalan $\text{Ca}^{2+}$

$\text{Ca}^{2+}$  dapat bertindak sebagai pembawa pesan dalam sel bakteri didasarkan pada pengamatan, bahwa sinyal lingkungan dapat menginduksi perubahan tingkat  $\text{Ca}^{2+}$  bebas didalam *sitosolik*. Mikroorganisme harus cepat beradaptasi dengan perubahan lingkungan untuk bertahan hidup. Oleh karena itu, bakteri telah mengembangkan jaringan pengatur untuk terus memantau sinyal yang sangat penting bagi keberlangsungan keberadaannya. Berdasarkan pengamatan eksperimental sel bakteri merasakan sinyal eksternal dapat terjadi melalui mekanisme yang beragam diantaranya melalui  $\text{Ca}^{2+}$  bebas *sitosolik* transien, sensor membran, sistem dua komponen dan protein pengaturnya serta sensor  $\text{Ca}^{2+}$

<sup>430</sup> Dominguez, "Calcium Signaling in Prokaryotes."

<sup>431</sup> Yubin Zhou et al., "Prediction of EF-Hand Calcium-Binding Proteins and Analysis of Bacterial EF-Hand Proteins," *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 65, no. 3 (November 15, 2006): 643-655.

yang mentransduksi sinyal. Beberapa contoh penelitian diantaranya penelitian yang dilakukan Ordal menunjukkan bahwa  $Ca^{2+}$  *sitosolik* mengontrol *rotasi flagella* pada sel *subtilis*. Penelitian lain menunjukkan bahwa *sitosolik*  $Ca^{2+}$  transien mempengaruhi *motilitas* bakteri *Escherichia Coli* melalui *fosforilasi* protein Che.<sup>432</sup> Keterlibatan  $Ca^{2+}$  sebagai transduser sinyal dalam berbagai kondisi lingkungan ditunjukkan dengan meninggikan  $Ca^{2+}$  bebas dalam *sitosol* sebagai akibat dari stimulus misalnya stimulus stres oksidatif pada *Bacillus Subtilis*, syok panas/dingin, tekanan garam dan *osmotik* pada *Anabaena*, produk fermentasi karbohidrat di *Escherichia Coli*, pelarut organik, bahan berbahaya dan antibiotik pada *Cyanobacterium*.<sup>433</sup>

Protein yang terikat membran dapat mentransduksi  $Ca^{2+}$  sinyal ditunjukkan pada penelitian dengan menggunakan protein *kimerik* Taz1. Di bawah konsentrasi rendah  $Ca^{2+}$ , Taz mengalami *fosforilasi* yang menyebabkan aktivasi gen *porin* pada *Escherichia Coli*. Penelitian lain pada *Vibrio kolera*, menunjukkan bahwa  $Ca^{2+}$  sangat meningkatkan aktivitas regulator *virulensi transmembran* dengan meningkatkan interaksi protein – protein dengan adanya garam empedu yang mengarah kepada aktivasi faktor *virulensi*.<sup>434</sup>

Dua sistem pengaturan komponen yang terdiri dari *sensor kinase* dan *aktivator transkripsional*, digunakan oleh bakteri untuk merasakan dan merespons sinyal lingkungan. Beberapa sistem ini telah terbukti berespon terhadap  $Ca^{2+}$  *ekstraseluler* misalnya sistem PhoPQ pada *Salmonella typhimurium* dan *P. aeruginosa*. PhoQ adalah  $Mg^{2+}$  yang merupakan  $Ca^{2+}$  sensor yang memodulasi proses transkripsi sebagai respons terhadap level *kation*. Pengikatan PhoQ ke  $Ca^{2+}$  dapat menghambat *transkripsi* banyak gen. Pada *Vibrio Kolera*, *carS* (*Calcium Regulated Sensor*) dan *carR* (*Calcium Regulated Regulator*) terbukti menurun ketika sel bakteri tumbuh pada media yang diperkaya dengan  $Ca^{2+}$ .<sup>435</sup>

Mekanisme secara umum pensinyalan *kalsium* pada Prokariota dapat dilihat pada Gambar 4.42

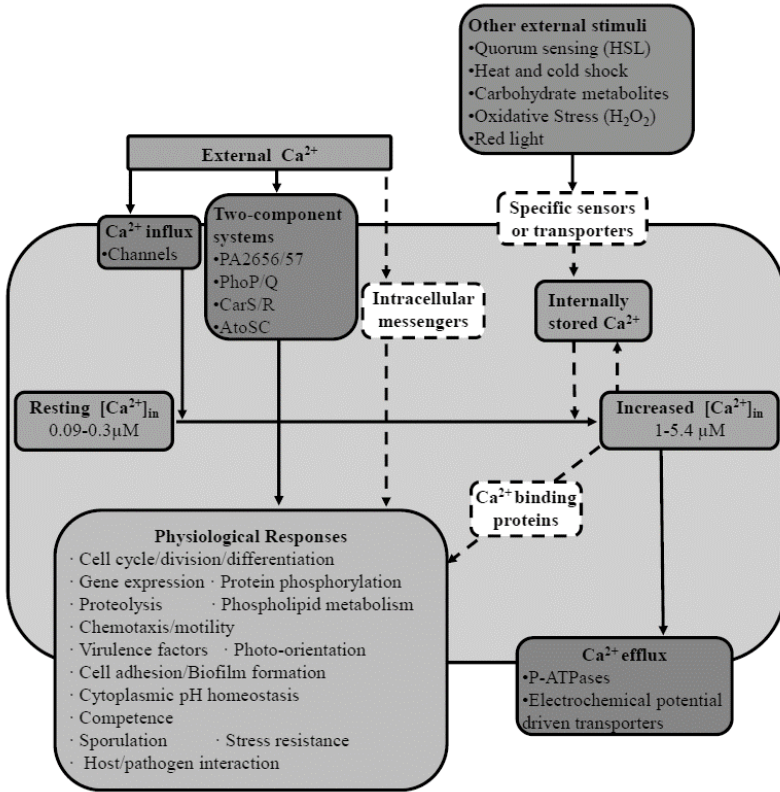
---

<sup>432</sup> Domínguez, Guragain, and Patrauchan, “Calcium Binding Proteins and Calcium Signaling in Prokaryotes.”

<sup>433</sup> González-Pleiter, Leganés, and Fernández-Piñas, “Intracellular Free  $Ca^{2+}$  Signals Antibiotic Exposure in *Cyanobacterium*.”

<sup>434</sup> Domínguez, “Calcium Signaling in Prokaryotes.”

<sup>435</sup> Manita Guragain et al., “The *Pseudomonas Aeruginosa* PAO1 Two-Component Regulator CarSR Regulates Calcium Homeostasis and Calcium-Induced Virulence Factor Production through Its Regulatory Targets CarO and CarP,” ed. G. A. O’Toole, *Journal of Bacteriology* 198, no. 6 (March 15, 2016): 951–963.



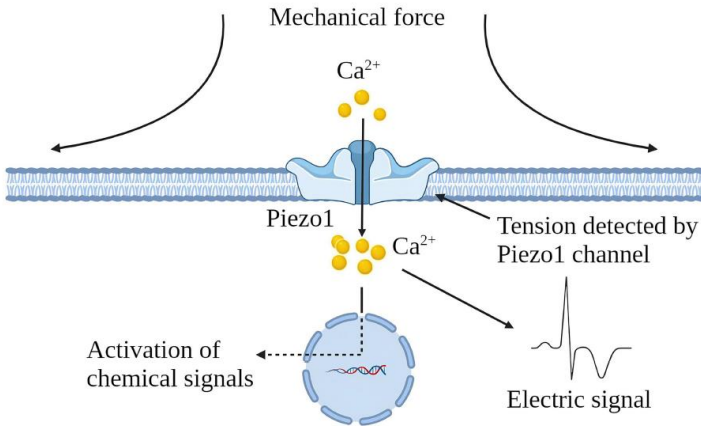
Gambar 4.42 Persinyalan kalsium pada prokariota

### M. Persinyalan Kalsium pada Eukariota

Sel sering mendapat paparan tekanan mekanis baik secara langsung ataupun tidak langsung, baik yang diterapkan secara pasif atau dihasilkan di dalam sel. Sebagian besar proses fisiologis terkait dengan tekanan mekanis yang merupakan salah satu faktor pemicu kerusakan sel, dimana sel dapat merasakan rangsangan berbahaya melalui transduksi mekanis. Semua sel menunjukkan kepekaan mekanis dan mengubah sinyal mekanis menjadi sinyal listrik atau kimia.<sup>436</sup> Piezo1 adalah saluran ion yang sensitif secara mekanis (*MSC/ Mechanically Sensitive Ion Channel*). Piezo1 tertanam dalam lapisan ganda lemak yang sensitif terhadap tekanan di lapisan

<sup>436</sup> Hemant Joshi and Sharon Celeste Morley, “Cells under Stress: The Mechanical Environment Shapes Inflammasome Responses to Danger Signals,” *Journal of Leukocyte Biology* 106, no. 1 (July 2019): 119–125.

ganda. Piezo1 terutama terletak di membran plasma. Saluran ini juga telah dikabarkan terletak di *retikulum endoplasma* dan kompartemen *sitoplasma*, dan pembungkus inti sel. Piezo1 memungkinkan sel untuk merasakan berbagai tekanan mekanis "luar ke dalam" dan "dalam ke luar", termasuk tekanan radial, peregangan membran, kompresi, tegangan geser, kekakuan matriks, dan tekanan *osmotik*.<sup>437</sup> Ketika rangsangan mekanis mengenai membran sel, tekanan akan didistribusikan ke semua komponen, termasuk lapisan ganda, CSK (*Cytoskeleton*) dan ECM (*Extra Cellular Matrix*), yang berkumpul di Piezo1 dan menginduksi Piezo1 dari keadaan tertutup berubah menjadi keadaan terbuka. Piezo1 memungkinkan plasma  $\text{Ca}^{2+}$  mengalir saat terbuka (Gambar 4.43). Piezo1 mengatur berbagai fungsi seperti *sintesis* protein, sekresi, *migrasi*, proliferasi dan *apoptosis* di bawah tekanan mekanis.<sup>438</sup>



Gambar 4.43 Aktifasi calcium *influx* pada saluran PIEZO1

## 1. Mekanisme Transduksi Sinyal pada Saluran PIEZO1

$\text{Ca}^{2+}$  *sitoplasma* dalam kondisi istirahat adalah  $\sim 10^{-7}\text{M}$ ,  $10^4$  kali lebih rendah dari  $\text{Ca}^{2+}$  di lingkungan *ekstraseluler* ( $\sim 10^{-3}\text{M}$ ), berbagai rangsangan sel dapat mendorong peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  *sitoplasma*.  $\text{Ca}^{2+}$  *sitoplasma* terutama berasal dari penyimpanan  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler* dan *intraseluler* ER (*Endoplasma Retikulum*) dan

<sup>437</sup> Bertrand Coste et al., "Piezo Proteins Are Pore-Forming Subunits of Mechanically Activated Channels," *Nature* 483, no. 7388 (March 19, 2012): 176–181.

<sup>438</sup> Hailin Liu et al., "Piezo1 Channels as Force Sensors in Mechanical Force-Related Chronic Inflammation," *Frontiers in Immunology* 13 (January 26, 2022).



*retikulum sarkoplasma* pada sel otot). Sinyal  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler* harus dikontrol secara ketat.  $\text{Ca}^{2+}$  adalah pembawa pesan kedua dalam sel, dan  $\text{Ca}^{2+}$  mengontrol setiap aspek sel.<sup>439</sup>

Berdasarkan lokalisasi Piezo1 di dalam sel, aktivasi Piezo1 tidak hanya akan memicu aliran  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler* ke dalam sel, tetapi Piezo1 juga mendorong pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dari kantung  $\text{Ca}^{2+}$ . Maria Velasco-Estevez menemukan bahwa dengan adanya  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler*, Yoda1 (aktivator Piezo1) meningkatkan level  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler*, kemungkinan besar melalui Piezo1 yang terikat membran melalui masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  yang dapat menyebabkan proses induksi *kalsium* dan pelepasan *kalsium*/CICR (*Calcium Induced Calcium Release*) dari simpanan *intraseluler*.<sup>440</sup> Fam38A memediasi aktivasi *integrin* dengan merekrut GTPase R Ras kecil ke ER, yang mengaktifkan CACP (*Calcium Activated Calpain Protease*) dengan meningkatkan pelepasan  $\text{Ca}^{2+}$  dari simpanan *sitoplasma*.<sup>441</sup>  $\text{Ca}^{2+}$  di penyimpanan internal dapat mengaktifkan CRAC (*Ca<sup>2+</sup> Release Activated Channel*) di membran luar, dengan demikian meningkatkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  *ekstraseluler* dan meningkatkan pengisian penyimpanan  $\text{Ca}^{2+}$  internal.<sup>442</sup> Regulasi dari Piezo1 dalam sel *asinar pankreas* dapat menginduksi PL (*Phospho Lipase*) A2 untuk mengaktifkan saluran TRPV4 dan menyebabkan peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  secara terus menerus.<sup>443</sup>

## 2. Intervensi Farmakologi dan Fisik pada Saluran PIEZO 1

Saat ini hanya sedikit obat yang digunakan dalam studi farmakologis pada saluran Piezo1 (Tabel 4.11) diantaranya *lantanida*  $\text{Gd}^{3+}$  dan  $\text{La}^{3+}$ , antibiotik *aminoglikosida* (seperti *streptomisin* dan *gentamicin*), RR (*Ruthenium Red*), dan *peptida* GsMTx-4 yang diisolasi dari racun laba – laba tarantula. Zat

---

<sup>439</sup> Ege T. Kavalali, “Neuronal  $\text{Ca}^{2+}$  Signalling at Rest and during Spontaneous Neurotransmission,” *The Journal of Physiology* 598, no. 9 (May 27, 2020): 1649–1654.

<sup>440</sup> Maria Velasco-Estevez et al., “Piezo1 Regulates Calcium Oscillations and Cytokine Release from Astrocytes,” *Glia* 68, no. 1 (January 21, 2020): 145–160.

<sup>441</sup> Brian J. McHugh et al., “Integrin Activation by Fam38A Uses a Novel Mechanism of R-Ras Targeting to the Endoplasmic Reticulum,” *Journal of Cell Science* 123, no. 1 (January 1, 2010): 51–61.

<sup>442</sup> Amit Jairaman and Murali Prakriya, “Molecular Pharmacology of Store-Operated CRAC Channels,” *Channels* 7, no. 5 (September 27, 2013): 402–414.

<sup>443</sup> Sandip M. Swain et al., “TRPV4 Channel Opening Mediates Pressure-Induced Pancreatitis Initiated by Piezo1 Activation,” *Journal of Clinical Investigation* 130, no. 5 (April 13, 2020): 2527–2541.



tersebut dapat memblokir sebagian besar MSC, termasuk Piezo1.<sup>444</sup> Secara mekanis, GsMTx4 dapat berikatan dengan selaput sel. Dalam keadaan istirahat, GsMTx4 distabilkan oleh enam residu *lisin* di permukaan. Ketika ketegangan membran meningkat, tekanan lateral dalam lapisan ganda *fosfolipid* menurun, dan jarak penetrasi GsMTx4 pada membran sel meningkat, yang pada gilirannya menyebabkan lapisan luar molekul *fosfolipid* mengalami relaksasi secara lokal, sehingga mengurangi efisiensi transduksi gaya dari lapisan ganda *lipid* ke saluran.<sup>445</sup> Senyawa lain seperti Yoda1 merupakan kelas sintesis baru senyawa molekul kecil yang secara khusus dapat mengaktifkan Piezo1 Channel. Yoda1 pada konsentrasi *mikromolar* menginduksi respon  $Ca^{2+}$  yang kuat dalam sel.<sup>446</sup> Baru – baru ini sebuah analog dari Yoda1, bernama Dooku1<sup>447</sup> dan tubeimoside I<sup>448</sup> diidentifikasi dalam pengobatan tradisional Cina, mengantagonis secara reversible aktivasi Piezo1 yang diinduksi oleh Yoda1 melalui persaingan untuk lokasi ikatan saluran tertentu.

Aktivitas Piezo1 Channel juga dapat disesuaikan secara fisik, teknologi gelombang suara telah banyak digunakan dalam praktek klinis. Pada tahun 2018 tim peneliti Maduke menemukan bahwa Piezo1 bisa diaktifkan oleh gelombang suara dengan frekuensi 43 MHz di luar tubuh sehingga menjadi terbuka.<sup>449</sup> Selain itu SW (*Shock Wave*) yang merupakan gelombang energi mekanis yang dihasilkan oleh kompresi dan akumulasi melalui getaran atau gerakan dengan kecepatan tinggi yang dapat merangsang sel untuk membuat struktur membran sel berubah bentuk secara elastis mengaktifkan protein saluran ion yang sensitif secara mekanis pada membran sel dan menghasilkan serangkaian efek biologis.<sup>450</sup> Listrik

---

<sup>444</sup> Ruhma Syeda et al., “Chemical Activation of the Mechanotransduction Channel Piezo1,” *eLife* 4 (May 22, 2015).

<sup>445</sup> Radhakrishnan Gnanasambandam et al., “GsMTx4: Mechanism of Inhibiting Mechanosensitive Ion Channels,” *Biophysical Journal* 112, no. 1 (January 2017): 31–45.

<sup>446</sup> Wesley M. Botello-Smith et al., “A Mechanism for the Activation of the Mechanosensitive Piezo1 Channel by the Small Molecule Yoda1,” *Nature Communications* 10, no. 1 (December 3, 2019): 4503.

<sup>447</sup> Elizabeth L Evans et al., “Yoda 1 Analogue (Dooku1) Which Antagonizes Yoda1-Evoked Activation of Piezo1 and Aortic Relaxation,” *British Journal of Pharmacology* 175, no. 10 (May 2018): 1744–1759.

<sup>448</sup> Silin Liu et al., “Tubeimoside I Antagonizes Yoda1-Evoked Piezo1 Channel Activation,” *Frontiers in Pharmacology* 11 (May 25, 2020).

<sup>449</sup> Martin Loynaz Prieto et al., “Activation of Piezo1 but Not NaV1.2 Channels by Ultrasound at 43 MHz,” *Ultrasound in Medicine & Biology* 44, no. 6 (June 2018): 1217–1232.

<sup>450</sup> M.C. d’Agostino et al., “Shock Wave as Biological Therapeutic Tool: From Mechanical Stimulation to Recovery and Healing, through

juga memegang peranan penting dalam mengaktifkan saluran Piezo1 untuk masuknya  $Ca^{2+}$  kedalam sel.<sup>451</sup> Piezo1 yang diberikan radiasi secara *in vitro* pada *epitel mesenkim transisional* memberikan efek terapeutik pada *fibrosis* paru yang diinduksi *bleomycin* pada tikus. Hal ini juga menunjukkan peran potensial Piezo1 dalam radioterapi tumor.<sup>452</sup> Selain itu bahan *nanokomposit magnetik* dapat mengaktifkan Piezo1 untuk menginduksi *diferensiasi osteoblas* dan meningkatkan perbaikan tulang.<sup>453</sup> Tekanan mekanis adalah mekanisme utama untuk aktivasi Piezo1. Penggunaan metode fisik untuk mengontrol ekspresi Piezo1 memiliki prospek aplikasi klinis yang sangat baik (Tabel 4.11).<sup>454</sup>

Tabel 4.11 Macam intervensi farmakologi dan fisik pada saluran PIEZO1

Category	Drugs	Drug properties	Selectivity	In vivo evidence for Piezo1
Activator	Yoda1 (140)	Synthetic compound	Selective	Rat/Intracranial injection (132). Mouse/Intravenous injection (141)
	Jedi1/2 (142)	Chemical activator	Selective	None
Inhibitor	GsMTx4 (143)	Peptide toxin	Nonselective	Rat/Intracranial injection (132)/Arterial injection (33). Mouse/Intravenous injection (141).
	Ruthenium red(RR) (19)	A polycation	Nonselective	None
	Gd <sup>3+</sup> (144)	Rare earth ion	Nonselective	None
	Enantiomeric amphipathic A $\beta$ peptides (145)	Peptide	Nonselective	None
	Neutral sphingomyelinase inhibitors (146)	Compound	Nonselective	None
	Dooku1 (147)	Compound	A specific antagonist of yoda1	None
	Tubeimoside I (148)	Traditional Chinese Medicine	Nonselective	None
	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (149)	Compound	Nonselective	None
Modifier	Capsaicin (149)	Compound	Nonselective	/
	Margaric acid(saturated) (150)	Fatty acid	Nonselective	None
	Polunsaturated fatty acids (unsaturated) (150)	Fatty acid	Nonselective	None
	Cholesterol (151)	Lipid	Nonselective	/
Physical	Ultrasound (152, 153)	/	Nonselective	/
	Electricity (154)	/	Nonselective	/
	Ionizing radiation (155)	/	Nonselective	/
	Magnetic energy (156)	/	Nonselective	/

## N. Ca<sup>2+</sup> sebagai Sinyal Kematian Sel

Seperti diketahui bahwa sinyal  $Ca^{2+}$  mengatur sejumlah vital fungsi sel dan diperlukan untuk kelangsungan hidup sel. Namun

Mechanotransduction,” *International Journal of Surgery* 24 (December 2015): 147–153.

<sup>451</sup> Tae-Hyun Kim et al., “Electricity Auto-Generating Skin Patch Promotes Wound Healing Process by Activation of Mechanosensitive Ion Channels,” *Biomaterials* 275 (August 2021): 120948.

<sup>452</sup> Jia-Qi Huang et al., “Mechanically Activated Calcium Channel PIEZO1 Modulates Radiation-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition by Forming a Positive Feedback With TGF-B1,” *Frontiers in Molecular Biosciences* 8 (October 13, 2021).

<sup>453</sup> Lili Hao et al., “Synergistic Osteogenesis Promoted by Magnetically Actuated Nano-Mechanical Stimuli,” *Nanoscale* 11, no. 48 (2019): 23423–23437.

<sup>454</sup> Liu et al., “Piezo1 Channels as Force Sensors in Mechanical Force-Related Chronic Inflammation.”

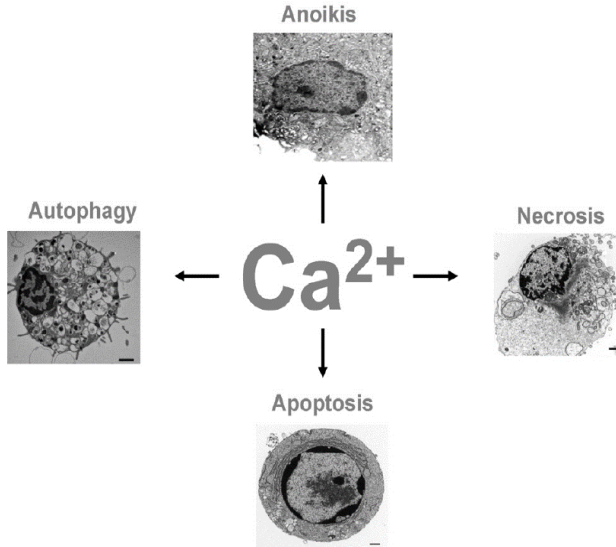
bila terjadi kelebihan  $\text{Ca}^{2+}$  seluler, atau gangguan  $\text{Ca}^{2+}$  *intraseluler* dapat menyebabkan *sitotoksitas* dan mengakibatkan kematian sel baik *autophagy*, *anoikis*, *apoptosis* atau *nekrotik*. *Autophagy* berarti "memakan diri sendiri" adalah proses *degradasi* diri sebagai respons terhadap berbagai tekanan diantaranya kekurangan nutrisi, kerusakan organel, *hipoksia*, ROS (*Reactive Oxygen Species*), stres ER (*Endoplasmic Reticulum*), dan obat – obatan. Proses *autophagy* melibatkan empat langkah utama yaitu *inisiasi*, *nukleasi*, *fusi autofagosom* dan *lisosom* serta *hidrolisasi*. *Autophagy* adalah *degradasi* sel yang alami untuk menghilangkan komponen yang tidak perlu atau disfungsi melalui mekanisme yang diatur oleh *lisosom*. *Anoikis* adalah proses kematian sel terprogram yang diinduksi pada pemisahan sel dari ECM (*Extra Cellular Matrix*) sehingga mengganggu ligasi integrin. *Anoikis* mencegah pertumbuhan sel yang tidak bergantung dan menempel pada matriks yang tidak tepat, sehingga mencegah kolonisasi organ yang jauh. *Apoptosis* adalah proses kematian sel terprogram untuk menghilangkan sel yang tidak diinginkan atau untuk membersihkan tubuh dari sel – sel yang telah rusak dan tidak dapat diperbaiki lagi. Peristiwa biokimia *apoptosis* menyebabkan perubahan sel yang khas diantaranya *blebbing*, penyusutan sel, *fragmentasi* inti sel, *kondensasi kromatin*, *fragmentasi* DNA, dan peluruhan mRNA. *Nekrosis* adalah bentuk cedera sel yang menyebabkan kematian dini sel dalam jaringan hidup. *Nekrosis* disebabkan oleh faktor-faktor di luar sel seperti infeksi atau trauma yang menyebabkan kerusakan pada komponen sel. Umumnya *apoptosis* sering memberikan efek menguntungkan bagi organisme namun *nekrosis* hampir selalu merugikan dan dapat berakibat fatal.<sup>455</sup>

Dengan demikian, kematian sel dapat disebabkan oleh hilangnya homeostatis  $\text{Ca}^{2+}$  dan juga dapat dipicu oleh perubahan  $\text{Ca}^{2+}$  dalam kompartemen *intraseluler*. Gambar 4.44<sup>456</sup>

---

<sup>455</sup> Qi Chen, Jian Kang, and Caiyun Fu, "The Independence of and Associations among Apoptosis, Autophagy, and Necrosis," *Signal Transduction and Targeted Therapy* 3, no. 1 (2018): 1–11.

<sup>456</sup> Boris Zhivotovsky and Sten Orrenius, "Calcium and Cell Death Mechanisms: A Perspective from the Cell Death Community," *Cell Calcium* 50, no. 3 (2011): 211–221.



Gambar 4.44 Keterlibatan *kalsium* dalam berbagai modalitas kematian sel

## O. QS (Quorum Sensing)

Manusia telah memberikan deskripsi tentang sejarah makhluk hidup selama ribuan tahun. Selain anatomi dan fisiologi dasar, diketahui juga bahwa sejumlah spesies makhluk hidup khususnya hewan menunjukkan tanda – tanda “kecerdasan sosial”. Aristoteles memberikan deskripsi tentang perilaku hewan dalam buku abad ke-4 SM 'History of Animals', mencatat bagaimana semut berbaris satu demi satu ketika menyimpan makanan, sementara bonito berkerumun ketika mereka melihat makhluk berbahaya. Penerapan prinsip – prinsip evolusioner pada perilaku sosial pada abad ke-19 memunculkan bidang sosiobiologi yang dieksplorasi lebih lanjut dan dipopulerkan pada tahun 1970-an. Sementara 40 tahun terakhir menunjukkan kemajuan yang besar dan perdebatan dalam sosiobiologi, ide – Ide ini sebagian besar belum dieksplorasi di bidang *mikrobiologi* sampai abad ke 21. Kita sekarang tahu bahwa mikroba adalah organisme yang sangat suka komunikasi dan komunikasi bakteri dapat memodulasi berbagai perilaku yang penting untuk reproduksi.<sup>457</sup>

QS (*Quorum Sensing*) bakteri melibatkan sinyal kimia *ekstraseluler* yang diproduksi sendiri, yang dapat terakumulasi di

<sup>457</sup> Edward O. Wilson, *Sociobiology* (Harvard University Press, 2000).

lingkungan lokal ke tingkat yang diperlukan untuk mengaktifkan transkripsi gen tertentu.<sup>458</sup> Petunjuk pertama tentang QS datang pada akhir 1960-an dan awal 1970-an, ketika para peneliti menunjukkan kompetensi genetik pada *Pneumococcus* dan pendaran pada dua spesies bakteri laut yang memproduksi molekul *ekstraseluler*. Pensinyalan sel – sel melalui molekul – molekul ini merupakan bentuk komunikasi kimia, tetapi publikasi awal ini disambut dengan skeptis dan umumnya diabaikan selama 10 – 20 tahun ke depan. Tahun 1980-an terdapat dua penemuan penting yaitu *gen pendaran* (lux) dari bakteri laut *Vibrio Fischeri*, dan gen yang diperlukan untuk kontrol *kuorum pendaran*, luxI dan luxR, yang merupakan pengendali transkripsi gen lux dan sinyal QS dari *Vibrio Fischeri* yaitu N-3-OC6-HSL (*Oxohexanoy-L-Homo Serine Lactone*). Kode gen luxI untuk *sintase autoinducer* yang diperlukan untuk produksi 3OC6-HSL, dan kode luxR untuk *aktivator transkripsi* N-3-OC6-HSL yang responsif dari gen lux.<sup>459</sup>

Pada tahun 1990-an pengurutan DNA dan analisis urutan komparatif banyak dilakukan penelitian dan pasangan gen dengan homolog luxR dan luxI mulai menarik perhatian beberapa peneliti. Hal ini menyebabkan temuan pada bakteri yang dapat mengendalikan gen untuk *konjugasi*, produksi *eksoenzim*, dan sintesis antibiotik dengan sistem mirip LuxI-LuxR. Homolog LuxI mengkatalisasi sintesis AHL (*Acylated Homoserine Lactones*) dan homolog LuxR yang menunjukkan spesifisitas untuk AHL. Konvergensi penemuan ini mengarah pada konsep QS, bahwa AHL yang menyebar berfungsi sebagai proksi kepadatan sel dan memungkinkan bakteri untuk menghasilkan senyawa *ekstraseluler* yang lain sampai kondisi biomassa yang cukup untuk mendapatkan keuntungan dari senyawa tersebut. Sinyal QS dari *Streptococcus Pneumoniae* (sering disebut sebagai *feromon*) berbentuk *peptida* kecil dan *Staphylococcus Aureus* berbentuk *peptida* siklik kecil.<sup>460</sup>

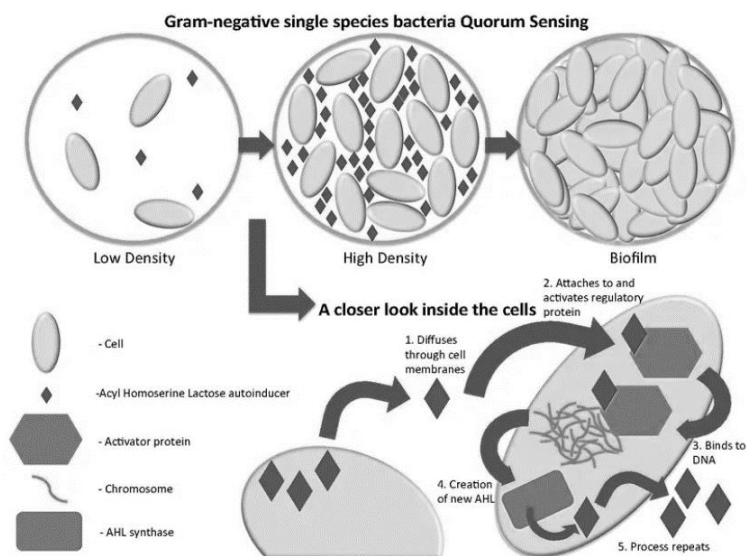
---

<sup>458</sup> Kai Papenfort and Bonnie L. Bassler, “Quorum Sensing Signal–Response Systems in Gram-Negative Bacteria,” *Nature Reviews Microbiology* 14, no. 9 (September 11, 2016): 576–588.

<sup>459</sup> Marvin Whiteley et al., “Bacterial Quorum Sensing: The Progress and Promise of an Emerging Research Area Main Text Humans Have Provided Descriptions of the Natural History of Animals for Millennia. Apart from Basic Anatomy and Physiology, It Was Also Noted That a Number of Animal,” *Nature* 551, no. 7680 (2017): 313–320.

<sup>460</sup> Martin Schuster et al., “Acyl-Homoserine Lactone Quorum Sensing: From Evolution to Application,” *Annual Review of Microbiology* 67, no. 1 (September 8, 2013): 43–63.

Sinyal molekuler ini disebut sebagai AI (*Auto Inducer*). Sinyal QS bakteri terutama terdiri dari AHL, AIP (*Auto Inducing Peptides*) dan AI-2 yang berpartisipasi dalam berbagai proses fisiologis bakteri termasuk pembentukan *biofilm*, *konjugasi plasmid*, *motilitas*, dan *resistensi antibiotik* dimana bakteri dapat beradaptasi dan bertahan dari antibiotik.<sup>461</sup> Bakteri Gram negatif dan Gram positif memiliki sinyal QS yang berbeda untuk komunikasi sel ke sel. Molekul pensinyalan AHL terutama diproduksi oleh bakteri Gram negatif,<sup>462</sup> dan molekul pensinyalan AIP diproduksi oleh bakteri Gram positif. Baik bakteri Gram negatif dan Gram positif menghasilkan dan merasakan sinyal AI-2. Ketiga kelompok sinyal QS ini semakin mendapat perhatian karena peran pengaturannya dalam pertumbuhan bakteri dan infeksi. Lihat Gambar 4.45<sup>463</sup>



Gambar 4.45 Mekanisme QS (*Quorum Sensing*)

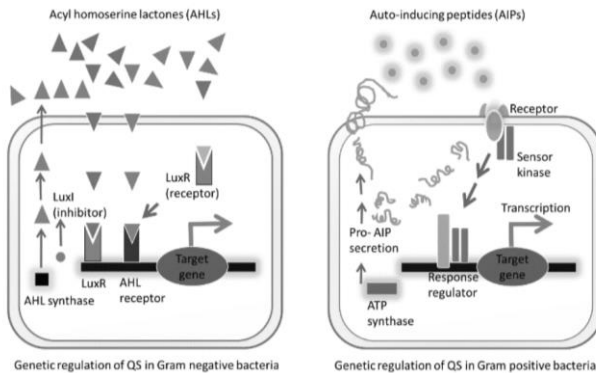
Sirkuit *synthase* AHL tipe Lux-I telah dianggap sebagai penghasil sinyal QS pada bakteri Gram negatif. Setelah AHL terakumulasi di lingkungan *ekstraseluler* dan melebihi tingkat

<sup>461</sup> Michaela J. Eickhoff and Bonnie L. Bassler, "Snapshot: Bacterial Quorum Sensing," *Cell* 174, no. 5 (August 2018): 1328-1328.e1.

<sup>462</sup> Schuster et al., "Acyl-Homoserine Lactone Quorum Sensing: From Evolution to Application."

<sup>463</sup> Catarina S. Pereira, Jessica A. Thompson, and Karina B. Xavier, "AI-2-Mediated Signalling in Bacteria," *FEMS Microbiology Reviews* 37, no. 2 (March 2013): 156-181.

ambang batas, molekul sinyal ini akan berdifusi melintasi membran sel dan kemudian mengikat regulator transkripsi QS tertentu, sehingga mempromosikan ekspresi gen target. Sedangkan molekul sinyal AIP disintesis dalam bakteri Gram positif dan disekresikan oleh *transporter* membran. Ketika konsentrasi lingkungan AIP melebihi ambang batas, AIP ini mengikat sensor *histidin kinase bikomponen* yang terfosforilasi, yang pada gilirannya mengubah ekspresi gen target dan memicu proses fisiologis terkait. Lihat Gambar 4.46.<sup>464</sup> Misalnya, sinyal QS di *Staphylococcus Aureus* diatur secara ketat oleh AGR (*Accessory Gene Regulator*) yang terkait dengan sekresi AIP.<sup>465</sup> Gen AGR terlibat dalam memproduksi banyak *toksin* dan *eksoenzim*, terutama dikendalikan oleh promotor P2 dan P3. Gen AGR juga berpartisipasi dalam pengkodean AIP dan transduksi sinyal *histidin kinase*. Bakteri dapat merasakan dan menerjemahkan sinyal dari strain lain di lingkungan yang dikenal sebagai sinyal interspesifik AI-2. Pensinyalan AI-2 pada sebagian besar strain bakteri dikatalisis oleh *LuxS synthase*. LuxS terlibat tidak hanya dalam regulasi sinyal AI-2 tetapi juga dalam siklus *metil* yang diaktifkan dan mengontrol ekspresi 400 lebih gen yang terkait dengan proses bakteri pada *adhesi* permukaan, pergerakan, dan produksi *toksin*.<sup>466</sup>



Gambar 4.46 Perbedaan mekanisme AHL dan AIP

<sup>464</sup> Nafisa Tabassum et al., "Genetic and Biochemical Aspects of Quorum Sensing in the Bacterial Lifestyle and Pathogenesis," *Life Research* 4, no. 2 (2021): 14.

<sup>465</sup> Ewan J. Murray and Paul Williams, "Detection of Agr-Type Autoinducing Peptides Produced by *Staphylococcus Aureus*," 2018, 89–96.

<sup>466</sup> Min Guo et al., "Small Molecule Inhibitors of AI-2 Signaling in Bacteria: State-of-the-Art and Future Perspectives for Anti-Quorum Sensing Agents," *International Journal of Molecular Sciences* 14, no. 9 (August 29, 2013): 17694–17728.

Sebuah studi awal menunjukkan bahwa bakteri laut bercahaya yang disebut *Vibrio Harveyi* dapat merasakan sinyal yang dihasilkan sendiri dan juga sinyal yang dihasilkan oleh spesies bakteri lain untuk menginduksi produksi cahaya. Fenomena ini dianggap sebagai jenis QS, di mana sel – sel dari banyak spesies dalam komunitas mikroba merasakan kepadatan populasi melalui molekul yang disebut AI-1. Studi lanjutan juga menggambarkan sistem mirip QS pada mikroba *eukariotik* seperti jamur patogen *Candida* dan *Histoplasma* serta baru – baru ini pada virus.<sup>467</sup> Pada Tabel 4.12 disebutkan beberapa molekul QS pada beberapa bakteri baik Gram positif maupun Gram negatif.<sup>468</sup>

Tabel 4.12 AI dan sistem QS dari beberapa bakteri Gram positif dan Gram negatif

	AI	Example of producing bacteria	QS system	Bacterial QS-regulated processes
Gram +	AI peptide	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>agr</i>	Virulence
		<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>agr</i>	Virulence
		<i>Clostridium perfringens</i>	<i>agr</i>	Virulence
		<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>FsR</i>	Virulence
		<i>Bacillus subtilis</i>	<i>com</i>	Competence
Gram -	γ-butyrolactone	<i>Streptomyces</i> genus	<i>scb</i>	Antibiotics
			<i>scg</i>	Metabolism
Gram -	AI-1 (acyl-homoserine lactones)	<i>Vibrio fischeri</i>	<i>LuxI/LuxR</i>	Luminescence
		<i>Vibrio harveyi</i>	<i>LuxLM/LuxN</i>	Luminescence
				Virulence
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>LasI/LasR</i>	Virulence and biofilm
			<i>RhlI/RhlR</i>	
Gram -	PQS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>PqsABC/PqsR</i>	QS regulation
				Pyocyanin
				Iron homeostasis
				Virulence
Gram -	IQS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>AmbBCDE/IqR</i>	Biofilm
				Response to stress
Gram -	CAI	<i>Vibrio (cholerae)</i>	<i>CqsA/CqsS</i>	Virulence

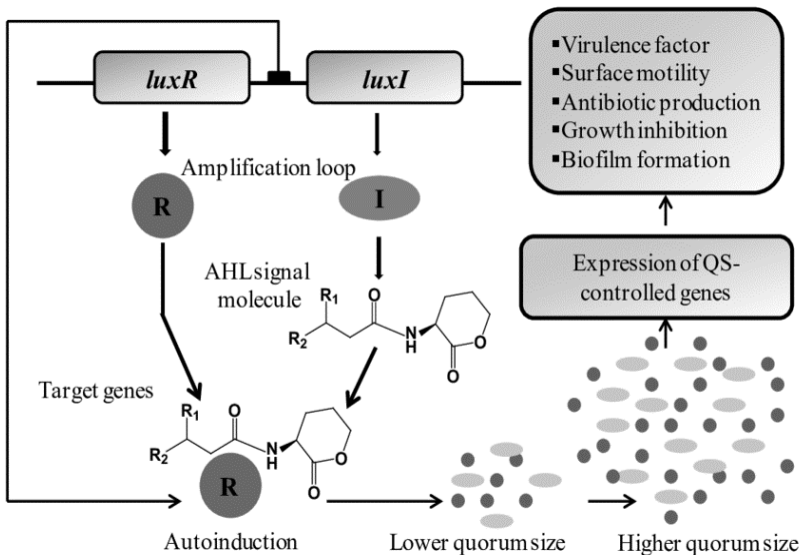
Sehingga dapat disimpulkan bahwa QS adalah mekanisme pengaturan gen yang digunakan oleh bakteri untuk berkomunikasi dengan sel bakteri lainnya dan merasakan kepadatan populasi mereka sendiri. QS penting untuk banyak aktivitas fisiologis bakteri.

<sup>467</sup> Whiteley et al., “Bacterial Quorum Sensing: The Progress and Promise of an Emerging Research Area Main Text Humans Have Provided Descriptions of the Natural History of Animals for Millennia. Apart from Basic Anatomy and Physiology, It Was Also Noted That a Number of Animal.”

<sup>468</sup> Garance Coquant et al., “Gossip in the Gut: Quorum Sensing, a New Player in the Host-Microbiota Interactions,” *World Journal of Gastroenterology* 27, no. 42 (2021): 7247–7270.



Bakteri memproduksi dan mengeluarkan molekul kecil yang dikenal sebagai *autoinduser* untuk merasakan kepadatan populasi. *Autoinduser* adalah molekul pensinyalan kecil yang dapat menyebar yang dapat memicu ekspresi gen. Molekul QS menginduksi banyak proses seperti simbiosis, *virulensi*, kompetensi, *konjugasi*, *motilitas*, *antibiotic production*, *fiksasi nitrogen*, *growth inhibition* dan pembentukan *biofilm*. Lihat Gambar 4.47.<sup>469</sup> Molekul QS terdapat pada bakteri Gram negatif maupun Gram positif. Namun kedua kelompok mengeluarkan molekul yang berbeda sebagai *autoinduser*. Sebagai contoh bakteri Gram negatif memediasi QS melalui AHL sementara bakteri Gram positif memediasi QS melalui AIP.<sup>470</sup>



Gambar 4.47 Peran molekul QS dalam perkembangan bakteri

Bakteri banyak terdapat di lingkungan alami, di permukaan perangkat rumah sakit dan di jaringan patologis. Pembentukan *biofilm* adalah salah satu persyaratan yang diperlukan untuk adhesi dan pertumbuhan bakteri. Pembentukan *biofilm* disertai dengan produksi polimer *ekstraseluler* dan *matriks adhesi* yang menyebabkan perubahan mendasar dalam pertumbuhan bakteri

<sup>469</sup> Harshad Lade, Diby Paul, and Ji Hyang Kweon, "Quorum Quenching Mediated Approaches for Control of Membrane Biofouling," *International Journal of Biological Sciences* 10, no. 5 (2014): 547–562.

<sup>470</sup> Melissa B Miller and Bonnie L Bassler, "Quorum Sensing in Bacteria" (2001).

dan ekspresi gen. Pembentukan *biofilm* secara signifikan mengurangi sensitivitas bakteri terhadap agen antibakteri dan radiasi dan secara serius mempengaruhi kesehatan masyarakat. Beberapa infeksi berat terkait dengan pembentukan *biofilm* bakteri pada jaringan patologis dan sebagian besar infeksi yang disebabkan oleh aliran darah dan saluran kemih yang didapat di rumah sakit disebabkan oleh patogen berlapis *biofilm* pada perangkat medis rumah sakit. Sejumlah besar penelitian telah menunjukkan bahwa pensinyalan QS bakteri memainkan peran penting dalam pembentukan *biofilm*. Penghambatan pensinyalan QS spesifik dianggap sebagai cara yang efektif untuk mencegah pembentukan *biofilm* dari sebagian besar patogen, sehingga meningkatkan sensitivitas patogen terhadap agen antibakteri dan meningkatkan efek *bakterisida* antibiotik.<sup>471</sup>

Produksi faktor *virulensi* dapat membantu bakteri menghindari respon imun inang dan menyebabkan kerusakan patologis, hal ini sangat penting untuk patogenesis infeksi. Faktor *virulensi* yang dihasilkan berbeda antar bakteri, misalnya, Gram negatif *Pseudomonas Aeruginosa* menghasilkan faktor *virulensi* seperti *pyocyanin*, *elastase*, *lectin* dan *exotoxin A*.<sup>472</sup> Sedangkan Gram positif *Staphylococcus Aureus* menghasilkan faktor *virulensi* seperti *fibronektin binding protein*, *hemolysin*, *protein A*, *lipase* dan *enterotoksin*.<sup>473</sup> Faktor *virulensi* ini diatur oleh sistem pensinyalan QS bakteri. Penghambatan QS untuk mengontrol produksi faktor *virulensi* tampaknya menjadi strategi terapi spektrum luas yang menarik.<sup>474</sup>

## P. QQ (Quorum Quenching) atau Anti QS (Quorum Sensing)

Antibiotik telah umum digunakan untuk mengobati infeksi bakteri selama beberapa dekade sejak ditemukan pada awal abad

---

<sup>471</sup> Indulata Kanwar, Abhishek K. Sah, and Preeti K. Suresh, "Biofilm-Mediated Antibiotic-Resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies," *Current Pharmaceutical Design* 23, no. 14 (May 30, 2017).

<sup>472</sup> Alan R. Hauser, "Pseudomonas Aeruginosa: So Many Virulence Factors, so Little Time\*," *Critical Care Medicine* 39, no. 9 (September 2011): 2193–2194.

<sup>473</sup> Farah Sabouni et al., "Virulence Factors of Staphylococcus Aureus Isolates in an Iranian Referral Children's Hospital," *Osong Public Health and Research Perspectives* 5, no. 2 (April 2014): 96–100.

<sup>474</sup> Hamida M. Aboushleib et al., "Correlation of Quorum Sensing and Virulence Factors in Pseudomonas Aeruginosa Isolates in Egypt," *The Journal of Infection in Developing Countries* 9, no. 10 (October 29, 2015): 1091–1099.

ke-20. Namun, bukti yang muncul menunjukkan bahwa pengobatan dengan antibiotik cenderung tidak efektif untuk pasien, karena munculnya patogen yang *resisten* terhadap obat akibat penggunaan antibiotik yang berlebihan.<sup>475</sup> Fakta bahwa infeksi bakteri setiap tahun merenggut sekitar 16 juta nyawa manusia mendorong kita untuk mengembangkan pendekatan baru dalam memerangi patogen yang *resisten* terhadap obat dan penyakit terkait. Salah satunya dengan mencari pendekatan terhadap QS.

Pensinyalan QS bakteri dapat diaktifkan oleh sinyal kimia *ekstraseluler* yang diproduksi sendiri di lingkungan. Sinyal QS terutama terdiri dari AHL, AIP dan AI, yang semuanya memainkan peran kunci dalam regulasi patogenesis bakteri. Faktor *virulensi* yang diatur oleh QS ini membantu bakteri menghindari respon imun inang dan mendapatkan nutrisi dari inang.<sup>476</sup>

QQ atau anti QS adalah mekanisme alami bakteri yang bekerja melawan mekanisme QS bakteri. Ketika QS membantu bakteri untuk mengekspresikan gen *virulensi*, QQ menghambatnya. Dengan demikian, QQ adalah mekanisme yang mematikan ekspresi gen *virulensi* pada bakteri patogen. Dalam QQ, bakteri menghasilkan enzim dan *inhibitor* kimia untuk *mendegradasi* molekul QS. Setelah *degradasi autoinducers*, bakteri kehilangan kemampuan QS nya. Oleh karena itu, QQ mengganggu kemampuan patogen untuk merasakan kepadatan selnya dan menonaktifkan atau mengurangi kemampuan untuk memicu ekspresi virulen. Karena QQ adalah mekanisme alami, maka QQ dapat dikembangkan sebagai pendekatan untuk mencegah *virulensi* penyakit yang disebabkan oleh bakteri. Dengan demikian, QQ dapat secara sederhana didefinisikan sebagai bentuk anti *virulensi*.<sup>477</sup>

Terdapat beberapa mekanisme QQ menghentikan QS diantaranya memblokir inaktivasi reseptor, penghambatan sintesis sinyal, *degradasi* sinyal, penghambatan sinyal oleh antibodi, dan menggabungkan penggunaan dengan antibiotik (Gambar 4.48)<sup>478</sup>

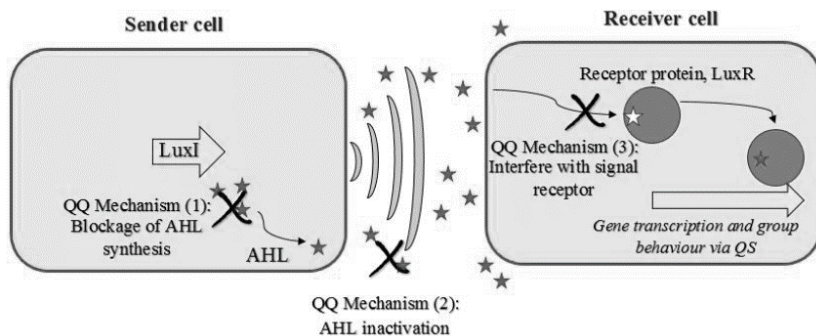
---

<sup>475</sup> Carl Llor and Lars Bjerrum, "Antimicrobial Resistance: Risk Associated with Antibiotic Overuse and Initiatives to Reduce the Problem," *Therapeutic Advances in Drug Safety* 5, no. 6 (2014): 229–241.

<sup>476</sup> Qian Jiang et al., "Quorum Sensing: A Prospective Therapeutic Target for Bacterial Diseases," *BioMed Research International* 2019 (April 4, 2019): 1–15.

<sup>477</sup> Catherine Grandclément et al., "Quorum Quenching: Role in Nature and Applied Developments," ed. Miguel Camara, *FEMS Microbiology Reviews* 40, no. 1 (January 2016): 86–116.

<sup>478</sup> Börte Köse-Mutlu et al., "Quorum Quenching for Effective Control of Biofouling in Membrane Bioreactor: A Comprehensive Review of Approaches,



Gambar 4.48 Mekanisme QQ (*Quorum Quenching*)

### 1. Inaktivasi Reseptor QS.

Inaktivasi reseptor dalam pensinyalan QS adalah strategi yang efektif untuk mengurangi *virulensi* dan infeksi bakteri. Penelitian yang dilakukan Paczkowski dan rekan menunjukkan bahwa *flavonoid* dapat mengikat reseptor QS dan secara signifikan mengurangi ekspresi gen *virulensi* pada *Pseudomonas Aeruginosa*.<sup>479</sup> *N-decanoyl-L-homoserine benzyl ester*, analog struktural dari sinyal AHL, telah digunakan untuk mengurangi produksi faktor *virulensi*, seperti *elastase* dan *rhamnolipid*, dengan memblokir *reseptor homolog* di *Pseudomonas Aeruginosa*. Antagonis reseptor telah terungkap untuk meningkatkan aktivitas antibakteri berbagai antibiotik dan meminimalkan dosis terapi antibiotik untuk infeksi *Pseudomonas Aeruginosa*. *Metabromothioloactone* dilaporkan dapat mencegah infeksi *Pseudomonas Aeruginosa* dengan menurunkan produksi *pyocyanin* dan menghambat pembentukan *biofilm*.<sup>480</sup>

Geske dan rekan telah mengembangkan analog AHL yang dapat mengikat dengan reseptor LuxR, TraR, dan LasR di *Vibrio Fischeri*, *Agrobacterium Tumefaciens*, dan *Pseudomonas Aeruginosa*.<sup>481</sup> Namun penerapan penghambat reseptor untuk

---

Applications, and Challenges,” *Environmental Engineering Research* 24, no. 4 (2019): 543–558.

<sup>479</sup> Jon E. Paczkowski et al., “Flavonoids Suppress *Pseudomonas Aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-Sensing Receptors,” *Journal of Biological Chemistry* 292, no. 10 (March 2017): 4064–4076.

<sup>480</sup> Colleen T. O’Loughlin et al., “A Quorum-Sensing Inhibitor Blocks *Pseudomonas Aeruginosa* Virulence and Biofilm Formation,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, no. 44 (October 29, 2013): 17981–17986.

<sup>481</sup> Grant D. Geske et al., “Modulation of Bacterial Quorum Sensing with Synthetic Ligands: Systematic Evaluation of N -Acylated Homoserine Lactones in

mengobati penyakit bakteri masih memiliki banyak kendala karena sifatnya yang tidak stabil dan mudah terdegradasi dalam kondisi basa. Studi lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan stabilitas agen anti QS yang efektif ini.

## 2. Penghambatan Sintesis Sinyal QS.

Molekul AHL tidak hanya berpartisipasi dalam komunikasi bakteri tetapi juga berperan dalam percakapan dengan sel eukariotik. AHL dapat mengatur jalur sinyal dalam sel epitel dan mempengaruhi perilaku sel imun bawaan. Menghambat sintesis AHL adalah strategi langsung untuk mengurangi faktor virulensi yang dimediasi AHL dan mencegah kerusakan patologis.<sup>482</sup> Sebagai contoh *sinefungin*, *butyryl-SAM*, dan *S-adenosylhomocysteine* dapat melemahkan sekresi faktor virulensi yang diperantarai QS dan mencegah infeksi bakteri dengan menghambat sintesis AHL pada *Pseudomonas Aeruginosa*. Singh dan rekan melaporkan bahwa *immucillin A* dan turunannya dapat mengurangi sintesis AHL dengan menghambat *5-MTAN/S-adenosylhomocysteine*.<sup>483</sup> *Triclosan* dapat mengurangi sintesis AHL dengan menghambat produksi prekursor *enoyl-ACP reduktase*. Namun agen penghambat sintesis AHL ini juga memblokir metabolisme asam amino dan asam lemak yang memainkan peran kunci dalam nutrisi dasar bakteri.<sup>484</sup> Fakta bahwa *triclosan* meningkatkan resistensi antibiotik terhadap *Salmonella enterica* dipicu oleh efek pemblokiran *triclosan* pada metabolisme asam amino dan asam lemak pada bakteri.<sup>485</sup> Dengan demikian, obat yang secara khusus menargetkan penghambatan sintesis AHL tanpa menghalangi metabolisme nutrisi bakteri harus

---

Multiple Species and New Insights into Their Mechanisms of Action,” *Journal of the American Chemical Society* 129, no. 44 (November 1, 2007): 13613–13625.

<sup>482</sup> Bijay K. Khajanchi et al., “Immunomodulatory and Protective Roles of Quorum-Sensing Signaling Molecules N -Acyl Homoserine Lactones during Infection of Mice with *Aeromonas Hydrophila*,” ed. B. A. McCormick, *Infection and Immunity* 79, no. 7 (July 2011): 2646–2657.

<sup>483</sup> Vipender Singh et al., “Femtomolar Transition State Analogue Inhibitors of 5'-Methylthioadenosine/S-Adenosylhomocysteine Nucleosidase from *Escherichia Coli*,” *Journal of Biological Chemistry* 280, no. 18 (May 2005): 18265–18273.

<sup>484</sup> Namita Surolia and Avadhesh Surolia, “Triclosan Offers Protection against Blood Stages of Malaria by Inhibiting Enoyl-ACP Reductase of *Plasmodium Falciparum*,” *Nature Medicine* 7, no. 2 (February 2001): 167–173.

<sup>485</sup> Justin L. Copitch, Rebekah N. Whitehead, and Mark A. Webber, “Prevalence of Decreased Susceptibility to Triclosan in *Salmonella Enterica* Isolates from Animals and Humans and Association with Multiple Drug Resistance,” *International Journal of Antimicrobial Agents* 36, no. 3 (September 2010): 247–251.

dikembangkan dan diidentifikasi dengan eksperimen *in vitro* yang memadai sebelum aplikasi klinisnya.

### 3. Degradasi Sinyal QS.

Degradasi sinyal QS oleh enzim dapat secara efektif mengganggu “komunikasi” di antara bakteri tanpa menyebabkan tekanan selektif pada bakteri. Enzim yang dapat menyebabkan degradasi sinyal QS diantaranya *laktonase*, *asilase*, *Oksidoreduktase* dan *3-Hydroxy-2-methyl-4(1H)-quinolone 2, 4-dioxygenase*, semuanya berasal dari strain bakteri yang berbeda dan telah digunakan untuk degradasi sinyal QS. AHL *laktonase*, anggota superfamili *Metallo-β-laktamase*, mampu mencegah infeksi bakteri dengan mendegradasi AHL dengan panjang rantai samping yang berbeda. AHL *laktonase* dilaporkan meningkatkan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik tanpa mempengaruhi pertumbuhan *Pseudomonas Aeruginosa*. AHL *laktonase* juga telah digunakan untuk memblokir pembentukan *biofilm Pseudomonas Aeruginosa*. AHL *laktonase* AiiK yang diproduksi oleh *Escherichia Coli* yang direkayasa dapat menghambat aktivitas proteolitik *ekstraseluler* dan produksi *pyocyanin* dari *Pseudomonas Aeruginosa* PAO1. Selain itu, aksi sinergis AHL *laktonase* dan antibiotik diamati pada model tikus yang terinfeksi *Pseudomonas Aeruginosa*, hasilnya menunjukkan bahwa obat yang mengandung AHL *laktonase* dapat secara efektif menghambat penyebaran bakteri patogen kulit dan meminimalkan dosis antibiotik.<sup>486</sup> AHL *laktonase* juga telah digunakan dalam industri perikanan, dimana penelitian yang dilakukan Liu dan rekan melaporkan bahwa *laktonase* AIO6 yang ditambahkan ke ikan Tilapia (nila) mampu mencegah infeksi *Aeromonas Hydrophila*.<sup>487</sup>

*Asilase* yang awalnya ditemukan di *Variovorax paradoxus* dan *Ralstonia*, dapat memblokir pensinyalan QS dengan menghidrolisis ikatan *amida* AHL. Asilasi dapat menurunkan pertumbuhan *Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 10145 dan PAO1 sebesar 60% dan telah digunakan secara luas dalam menjaga kesehatan manusia, misalnya perangkat berlapis *asilase* menunjukkan sifat antibakteri yang baik karena gangguan pensinyalan QS oleh *asilase*. *Asilase*

---

<sup>486</sup> Weiwei Dong et al., “Characterization of AiiK, an AHL Lactonase, from Kurthia Huakui LAM0618T and Its Application in Quorum Quenching on Pseudomonas Aeruginosa PAO1,” *Scientific Reports* 8, no. 1 (December 16, 2018): 6013.

<sup>487</sup> Wenshu Liu et al., “Effects of Dietary Lactobacillus Plantarum and AHL Lactonase on the Control of Aeromonas Hydrophila Infection in Tilapia,” *MicrobiologyOpen* 5, no. 4 (August 20, 2016): 687–699.

juga digunakan secara kimia pada beberapa bahan nano untuk bertindak sebagai agen *antifouling*. Penggunaan *asilase* ini akan sangat mengurangi biaya perawatan kesehatan yang disebabkan oleh penyebaran dan kolonisasi bakteri patogen pada perangkat medis.<sup>488</sup>

*Oksidoreduktase* adalah enzim yang dapat mempengaruhi spesifisitas AHL dari reseptor *intraseluler* homolog dengan memodifikasi rantai samping *asil*, sehingga mengganggu ekspresi gen *virulensi* terkait QS. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa sekresi *oksidoreduktase* oleh bakteri sebagai mekanisme pelindung bukan sinyal patogen. *Oksidoreduktase* BpiB09 dilaporkan menghambat aktivasi N-3-OC12-HSL (*Oxo dodecanoyl L Homo Serine Lactone*) pada *Pseudomonas Aeruginosa* PAO1 dan dapat menurunkan *motilitas* bakteri, pembentukan *biofilm*, dan sekresi *pyocyanin*. Imobilisasi *oksidoreduktase* pada permukaan kaca dapat menghambat pembentukan *biofilm* bakteri dan menurunkan laju pertumbuhan *Klebsiella Oxytoca* dan *Klebsiella Pneumoniae*.<sup>489</sup>

*Dioksigenase* terbukti memblokir sinyal *kuinolone* dalam sistem QS dari *Pseudomonas Aeruginosa*. *Dioksigenase* dapat *mendegradasi* sinyal yang dimediasi *2-heptyl-3-hydroxy-4 (1H)-quinolone* dan mengurangi akumulasi molekul sinyal di lingkungan bakteri sehingga mengurangi sekresi *toksin pyocyanin*, *rhamnolipid* dan *lectin A* yang melindungi inang dari kerusakan.<sup>490</sup>

Secara bersama – sama, enzim pensinyalan anti QS menjanjikan alternatif antibiotik yang dapat digunakan tidak hanya untuk mengendalikan infeksi bakteri tetapi juga untuk meminimalkan risiko yang menyebabkan strain *resisten* antibiotik. Namun stabilitas enzim *in vivo* adalah masalah yang paling sulit untuk diterapkan. Untuk itu mempelajari dan mengembangkan stabilitas enzim pensinyalan anti QS *in vivo* sangatlah penting.

---

<sup>488</sup> Jeongjoo Lee et al., “Immobilization and Stabilization of Acylase on Carboxylated Polyaniline Nanofibers for Highly Effective Antifouling Application via Quorum Quenching,” *ACS Applied Materials & Interfaces* 9, no. 18 (May 10, 2017): 15424–15432.

<sup>489</sup> Patrick Bijtenhoorn et al., “A Novel Metagenomic Short-Chain Dehydrogenase/Reductase Attenuates *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilm Formation and Virulence on *Caenorhabditis Elegans*,” ed. Maria Gasset, *PLoS ONE* 6, no. 10 (October 26, 2011): e26278.

<sup>490</sup> Christian Pustelny et al., “Dioxygenase-Mediated Quenching of Quinolone-Dependent Quorum Sensing in *Pseudomonas Aeruginosa*,” *Chemistry & Biology* 16, no. 12 (December 2009): 1259–1267.

*Degradasi* QS oleh bakteri *nonpatogen* merupakan strategi yang juga efektif untuk gangguan QS. *Pectobacterium Carotovorum sub sp. Carotovorum* adalah strain bakteri yang disukai dan umum digunakan untuk *degradasi* QS. Strategi biologis untuk *degradasi* sinyal QS ini telah digunakan untuk mencegah penyakit tanaman tetapi belum diterapkan untuk pengobatan penyakit manusia. Dengan mengeksplorasi galur *degradasi* QS yang baru sangat dimungkinkan untuk menyembuhkan penyakit kronis yang disebabkan oleh patogen yang *resisten* terhadap antibiotik.<sup>491</sup>

#### 4. Penggunaan Antibodi untuk Penghambatan QS.

Penelitian yang dilakukan Kaufmann dan rekan menemukan bahwa antibodi RS2-1G9 dapat mengikat 3-oxo-C12-HSL di lingkungan *ekstraseluler Pseudomonas Aeruginosa* sehingga melemahkan respon inflamasi dari host.<sup>492</sup> Antibodi XYD-11G2 telah terbukti mengkatalisis *hydrolysis* pensinyalan 3-okso-C12-HSL sehingga menghambat produksi *pyocyanin* oleh bakteri Gram negatif. Antibodi monoklonal AP4-24H11 ditemukan memblokir sinyal QS dari Gram positif *Staphylococcus Aureus* dengan mengganggu AIP IV.<sup>493</sup> Meskipun *antibodi monoklonal* ini telah diidentifikasi untuk memblokir pensinyalan QS dari bakteri patogen, aplikasinya untuk mengobati penyakit bakteri masih dalam tahap awal.

#### 5. Kombinasi Agen Anti QS dan Antibiotik.

Menggabungkan penggunaan antibiotik dengan agen anti QS adalah strategi klinis yang paling efektif untuk pengobatan penyakit bakteri saat ini. Banyak penelitian telah mengkonfirmasi efek sinergis dari antibiotik dan agen anti QS. *Ajoene*,<sup>494</sup> *furanone c-30*, dan ekstrak lobak telah terungkap untuk mengurangi ekspresi faktor *virulensi* pada *Pseudomonas Aeruginosa* dan membuat

---

<sup>491</sup> Liis Andresen et al., "A Role for the Rcs Phosphorelay in Regulating Expression of Plant Cell Wall Degrading Enzymes in *Pectobacterium Carotovorum* Subsp. *Carotovorum*," *Microbiology* 156, no. 5 (May 1, 2010): 1323–1334.

<sup>492</sup> Gunnar F. Kaufmann et al., "The Quorum Quenching Antibody RS2-1G9 Protects Macrophages from the Cytotoxic Effects of the *Pseudomonas Aeruginosa* Quorum Sensing Signalling Molecule N-3-Oxo-Dodecanoyl-Homoserine Lactone," *Molecular Immunology* 45, no. 9 (May 2008): 2710–2714.

<sup>493</sup> Junguk Park et al., "Infection Control by Antibody Disruption of Bacterial Quorum Sensing Signaling," *Chemistry & Biology* 14, no. 10 (October 2007): 1119–1127.

<sup>494</sup> July Fong et al., "Disulfide Bond-Containing Ajoene Analogues As Novel Quorum Sensing Inhibitors of *Pseudomonas Aeruginosa*," *Journal of Medicinal Chemistry* 60, no. 1 (January 12, 2017): 215–227.



*Pseudomonas Aeruginosa* lebih mudah dibersihkan oleh *tobramycin*.<sup>495</sup> Studi lain tentang efek sinergis dari *kurkumin*, *gentamisin*, dan *azitromisin* pada *Pseudomonas Aeruginosa*, dimana ekspresi gen *virulensi* secara signifikan diturunkan dengan menggabungkan penggunaan *kurkumin* bersama – sama dengan *gentamisin* atau *azitromisin*, dan dosis terapeutik *gentamisin* dan *azitromisin* diminimalkan dengan suplementasi *kurkumin*.<sup>496</sup> Senyawa anti QS, seperti *galocatechin 3-gallate* dan *asam caffeic* dapat meningkatkan efek terapeutik pada infeksi *Mycoplasma Pneumoniae* dengan menggabungkan penggunaan dengan *tetrasiklin*, *ciprofloxacin*, atau *gentamisin*.<sup>497</sup> Studi terbaru telah menunjukkan bahwa *farnesol* dan *hamamelitannin* dapat mengurangi *virulensi Staphylococcus Aureus* dan meningkatkan sensitivitas *Staphylococcus Aureus* terhadap antibiotik  $\beta$ -laktam.<sup>498</sup> Efek sinergis dari *hamamelitannin*, *baicalin*, *hydrate*, *cinnamaldehyde* dan antibiotik telah ditunjukkan pada model infeksi yang berbeda.<sup>499</sup> Temuan ini menyiratkan bahwa menggabungkan penggunaan antibiotik dengan agen anti QS memiliki potensi terapeutik yang besar untuk penyakit bakteri.

## Q. GelombangSuara dan Hambatan Pertumbuhan Koloni Bakteri

Suara adalah gelombang mekanik yang dihasilkan dari getaran partikel dari sebuah media. Jika bergerak melalui organisme hidup, maka sel akan memberikan efek saat energi gelombang suara melewatinya. Beberapa penelitian menunjukkan respon gelombang

---

<sup>495</sup> L. D. Christensen et al., “Synergistic Antibacterial Efficacy of Early Combination Treatment with Tobramycin and Quorum-Sensing Inhibitors against *Pseudomonas Aeruginosa* in an Intraperitoneal Foreign-Body Infection Mouse Model,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, no. 5 (May 1, 2012): 1198–1206.

<sup>496</sup> Shahin Bahari et al., “Inhibition of *Pseudomonas Aeruginosa* Quorum Sensing by Subinhibitory Concentrations of Curcumin with Gentamicin and Azithromycin,” *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 10 (September 2017): 21–28.

<sup>497</sup> Chenyu Chu et al., “Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-Gallate for Different Treatments,” *BioMed Research International* 2017 (2017): 1–9.

<sup>498</sup> Choon Kim et al., “Potentiation of the Activity of  $\beta$ -Lactam Antibiotics by Farnesol and Its Derivatives,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 28, no. 4 (February 2018): 642–645.

<sup>499</sup> Gilles Brackman et al., “The Quorum Sensing Inhibitor Hamamelitannin Increases Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus Aureus* Biofilms by Affecting Peptidoglycan Biosynthesis and EDNA Release,” *Scientific Reports* 6, no. 1 (April 1, 2016): 20321.

suara dapat menghambat pertumbuhan bakteri diantaranya penelitian yang dilakukan oleh Irfan Ayan dan rekan pada bakteri *Staphylococcus Aureus* ATCC (*American Type Culture Collection*) 25923 menunjukkan bahwa tabung yang diberi perlakuan gelombang suara dengan intensitas rendah (30 – 161 mW/cm<sup>2</sup>) dan frekuensi tinggi (1,5 mHz) selama 20 menit menunjukkan jumlah koloni bakteri secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan tabung kontrol (p0,001). Struktur dinding sel bakteri pada kelompok kontrol berpenampilan normal, sedangkan pada kelompok uji terdapat kerusakan.<sup>500</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Xinyu Liao dan rekan menggunakan *Gram-negatif Escherichia Coli* dan Gram positif *Staphylococcus Aureus* menunjukkan bahwa *probe ultra sound* dapat menghambat pertumbuhan bakteri dimana populasi bakteri mengalami kerusakan komponen *intraseluler* yang serius (misalnya DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) dan enzim) tetapi dengan sel utuh.<sup>501</sup> Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jiao Li dan rekan dengan menggunakan *flow cytometry*<sup>502</sup> dan mikroskop elektron untuk menyelidiki kerusakan yang diinduksi *ultra sound*. Hasil penelitian *flow cytometry* dengan pewarnaan PI (*Propidium Iodide*) atau cFDA (*carboxy Fluorescein Di Acetate*) menunjukkan bahwa *ultra sound* dapat menyebabkan kematian sel dengan merusak integritas membran, menonaktifkan *esterase intraseluler*, dan menghambat kinerja metabolisme. Sedangkan hasil dari mikroskop elektron menunjukkan bahwa mekanisme kerusakan yang diinduksi *ultra sound* bersifat multitarget dengan melibatkan dinding sel, membran *sitoplasma*, dan struktur bagian dalam dari sel.<sup>503</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh De Silva dan rekan menggunakan sampel murni *Salmonella Typhimurium* dan *Escherichia Coli* O157:H7 Hasil penelitian menunjukkan bahwa

<sup>500</sup> Irfan Ayan et al., "The Effect of Low-Intensity Pulsed Sound Waves Delivered by the Exogen Device on *Staphylococcus Aureus* Morphology and Genetics," *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 42, no. 4 (2008): 272–277.

<sup>501</sup> Xinyu Liao et al., "Multiple Action Sites of Ultrasound on *Escherichia Coli* and *Staphylococcus Aureus*," *Food Science and Human Wellness* 7, no. 1 (2018): 102–109.

<sup>502</sup> *Flow cytometry* adalah teknik berbasis laser yang digunakan untuk mendeteksi dan menganalisis karakteristik kimia dan fisik dari sel.

<sup>503</sup> Jiao Li et al., "Evaluation of Ultrasound-induced Damage to *Escherichia Coli* and *Staphylococcus Aureus* by Flow Cytometry and Transmission Electron Microscopy," *Applied and Environmental Microbiology* 82, no. 6 (2016): 1828–1837.

bakteri *Salmonella Typhimurium* dalam rentang *infra sound* terjadi penurunan jumlah koloni pada frekuensi 5 Hz dan 20 Hz sedangkan semua rentang suara yang dapat didengar dan rentang suara *ultra sound* dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella Typhimurium* ini, namun rentang suara *ultra sound* dapat lebih menurunkan bakteri *Salmonella Typhimurium* daripada rentang suara terdengar. Sedangkan bakteri *Escherichia Coli* O157:H7 dalam rentang *infra sound* pada frekuensi 5 Hz, 15 Hz dan 20 Hz terjadi penurunan jumlah koloni. Pada rentang suara terdengar terjadi penurunan jumlah koloni pada 100 Hz dan 15.000 Hz. Pada semua rentang suara *ultra sound* terjadi penurunan jumlah koloni.<sup>504</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shaobin Gu dan rekan pada bakteri *Escherichia Coli K-12* menunjukkan bahwa *Escherichia Coli K-12* yang terpapar gelombang suara dengan frekuensi 8 kHz dengan kekuatan gelombang suara antara 59 dB sampai 61 dB terjadi penurunan jumlah koloni *Escherichia Coli K-12* dibandingkan kelompok kontrol.<sup>505</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gu Shaobina dan rekan menggunakan *Escherichia Coli* menunjukkan bahwa gelombang suara terdengar secara signifikan menurunkan pembentukan koloni *Escherichia Coli* di bawah tekanan osmotik yang diinduksi oleh gula. Lebih menarik lagi, gelombang suara terdengar juga dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia Coli* ketika konsentrasi *Natrium Klorida* meningkat menjadi 30 g/l.<sup>506</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Souvik Banerjee dan rekan menggunakan bakteri *Escherichia Coli* menunjukkan bahwa intervensi gelombang suara dengan frekuensi 4 kHz terjadi penurunan jumlah koloni bakteri *Escherichia Coli* yang signifikan (83.45 – 86.72% dibandingkan kontrol, 6 koloni dibandingkan dengan 39 koloni).<sup>507</sup>

---

<sup>504</sup> De Silva L M M et al., "Effect of Sound on ' Salmonella Typhimurium ' and ' Escherichia Coil O157 : H7 '" 6, no. 8 (2019): 10452–10466.

<sup>505</sup> Shaobin Gu, Yongzhu Zhang, and Ying Wu, "Effects of Sound Exposure on the Growth and Intracellular Macromolecular Synthesis of E. Coli k -12," *PeerJ* 4 (April 7, 2016): e1920.

<sup>506</sup> Gu Shaobin et al., "A Pilot Study of the Effect of Audible Sound on the Growth of Escherichia Coli," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 78, no. 2 (July 2010): 367–371.

<sup>507</sup> Souvik Banerjee et al., "Effect of Different Sound Frequencies on the Growth and Antibiotic Susceptibility of Escherichia Coli," *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 7, no. 03 (2018): 1931–1939.

Penelitian yang dilakukan oleh E. Joyce dan rekan menggunakan bakteri *Bacillus Subtilis* menunjukkan penurunan jumlah *Bacillus Subtilis* pada durasi yang sering dengan frekuensi yang rendah (20 dan 38 kHz). Sedangkan pada frekuensi yang lebih tinggi (512 dan 850 kHz) menunjukkan hasil yang signifikan dalam penurunan jumlah *Bacillus Subtilis*, namun terjadi sebuah kondisi yang unik ketika gelombang suara berkekuatan tinggi dengan frekuensi rendah dalam suspensi bakteri bervolume rendah menghasilkan pengurangan bakteri secara bermakna sedangkan gelombang suara berkekuatan tinggi dengan frekuensi rendah dalam suspensi bakteri bervolume yang lebih besar menghasilkan peningkatan awal jumlah sel yang kemudian turun saat penguraian selesai. Bila gelombang suara berkekuatan rendah dengan frekuensi tinggi memberikan peningkatan awal jumlah sel dan kemudian terjadi penurunan jumlah sel yang rendah tapi tidak signifikan<sup>508</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Jiaowen Tang dan rekan menggunakan *Spirulina/ Arthrospira Platensis* (*Cyanobacterium*) menunjukkan bahwa gelombang *ultra sound* frekuensi tinggi (1,7 MHz) dan intensitas rendah (0,6 W cm<sup>-2</sup>) dapat menghambat pertumbuhan *Cyanobacterium* pada lima menit pertama, dengan pengurangan sekitar 38,9% dari kontrol. Paparan yang lebih lama tidak menghambat secara signifikan. Paparan *ultra sound* dengan paparan *intermiten* yang lebih singkat, lebih efektif dalam menghambat pertumbuhan daripada paparan yang lebih lama. Misalnya, paparan *ultra sound* selama 4 menit setiap 3 hari, lebih efektif dibandingkan dengan paparan selama 12 menit setiap 11 hari.<sup>509</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Shah dan rekan pada beberapa mikroorganisme *prokariotik* dan *eukariotik*, diantaranya *Chromobacterium Violaceum*, *Serratia Marcescens*, *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Pyogenes* menunjukkan bahwa musik klasik *Hindustani* yaitu musik *Ahir Bhairav* dengan frekuensi gelombang suara sebesar 172–581 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 70–90 dB dapat menghambat pertumbuhan dari *Serratia Marcescens* sedangkan musik *Piloo* dengan frekuensi gelombang

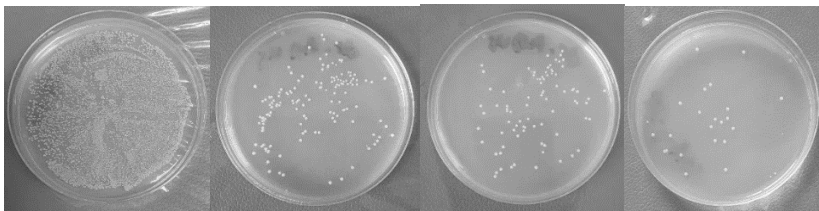
---

<sup>508</sup> E. Joyce et al., "The Development and Evaluation of Ultrasound for the Treatment of Bacterial Suspensions. A Study of Frequency, Power and Sonication Time on Cultured Bacillus Species," *Ultrasonics Sonochemistry* 10, no. 6 (2003): 315–318.

<sup>509</sup> Jiaowen Tang et al., "Growth Inhibition of the Cyanobacterium *Spirulina* (*Arthrospira*) *Platensis* by 1.7 MHz Ultrasonic Irradiation," *Journal of Applied Phycology* 15, no. 1 (2003): 37–43.

suara sebesar 86–839 Hz dan intensitas gelombang suara sebesar 85–110 dB dapat menghambat *Serratia Marcescens* dan *Chromobacterium Violaceum*.<sup>510</sup>

Pada penelitian yang kami lakukan di laboratorium Fakultas Kedokteran Uhamka pada bakteri *Staphylococcus Aureus*, dimana sampel bakteri diinkubasi dan dipaparkan berbagai jenis gelombang suara di ruang inkubator dengan menggunakan Zealot S8 *bluetooth speaker* (SNR (*Signal to Noise Ratio*)  $\geq 85$  dB (*decibel*), *Distortion* 1% dan *Frequency Response* 60 Hz – 20 kHz) dengan intensitas gelombang berkisar antara 60 sd 100 dB (kisaran percakapan normal manusia) pada suhu 37°C selama 24 jam. Jenis gelombang suara yang digunakan diantaranya pembacaan al-Qur'an, pembacaan puisi Arab dan musik klasik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gelombang suara memberikan pengaruh terhadap pertumbuhan koloni *Staphylococcus Aureus*, dimana gelombang suara yang dihasilkan dari pembacaan ayat al-Qur'an lebih efektif dalam mempengaruhi pertumbuhan koloni bakteri *Staphylococcus Aureus* dibandingkan dengan pembacaan puisi arab dan musik klasik. Lihat Gambar 4.49



**Tanpa intervensi      Intervensi musik klasik      Intervensi puisi arab      Intervensi Al Qur'an**

Gambar 4.49 Gambaran pertumbuhan koloni dengan pengenceran  $10^{-5}$ . Tanpa intervensi gelombang suara dan intervensi gelombang suara musik klasik, puisi arab dan al-Qur'an.

Mekanisme sel bakteri dalam merespon paparan suara diduga melalui mekanisme MSC. MSC memainkan peran penting dalam transduksi sinyal mekanis yang secara luas didistribusikan dalam membran sel bakteri, yang dianggap sebagai "sensor" sel dan "efektor" untuk stimulasi mekanis.<sup>511</sup> Gelombang suara melewati permukaan membran sel akan membuka MSC, sehingga

<sup>510</sup> Shah, Raval, and Kothari, "Sound Stimulation Can Influence Microbial Growth and Production of Certain Key Metabolites."

<sup>511</sup> Boris Martinac, "Bacterial Mechanosensitive Channels as a Paradigm for Mechanosensory Transduction," *Cellular Physiology and Biochemistry* 28, no. 6 (2011): 1051–1060.

beberapa molekul kecil yang berada di luar sel seperti H<sub>2</sub>O, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> dan Ca<sup>2+</sup> masuk kedalam sel melewati membran sel.<sup>512</sup> Salah satu molekul yang berperan sebagai *second messenger* adalah Ca<sup>2+</sup> yang berperan penting dalam aktivitas kehidupan mikroba.<sup>513</sup>

Selain itu kepadatan bakteri dipengaruhi oleh *quorum sensing*,<sup>514</sup> dan *Staphylococcus Aureus* memiliki sistem *quorum sensing* dengan AI-2 sebagai molekul sinyal.<sup>515</sup> Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kothari dan rekan, adanya pengaruh sembilan rangsangan suara frekuensi tunggal yang berbeda pada dua bakteri Gram negatif (*Pseudomonas Aeruginosa* dan *Serratia Marcescens*). Frekuensi suara uji berkisar antara 100 Hz – 2.000 Hz dengan 80 sd 99 dB. Kedua bakteri merespons rangsangan sonik secara berbeda. Pada frekuensi hingga 600 HZ menyebabkan penurunan dalam produksi pigmen *pyoverdine* oleh *P. Aeruginosa* yang diatur oleh QS. Gelombang Suara 400 Hz dapat mempengaruhi produksi pigmen *prodigiosin* oleh *Serratia Marcescens*. Studi ini telah menunjukkan gelombang suara dapat mempengaruhi pertumbuhan bakteri dan produksi metabolit yang diatur oleh QS.<sup>516</sup>

---

<sup>512</sup> Booth et al., “Mechanosensitive Channels in Bacteria: Signs of Closure?”

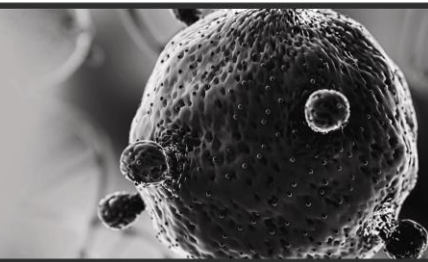
<sup>513</sup> Lyudmila V. Nazarenko et al., “Calcium Release from Synechocystis Cells Induced by Depolarization of the Plasma Membrane: MscL as an Outward Ca<sup>2+</sup> Channel,” *Microbiology* 149, no. 5 (May 1, 2003): 1147–1153.

<sup>514</sup> Liang Wu and Yubin Luo, “Bacterial Quorum-Sensing Systems and Their Role in Intestinal Bacteria-Host Crosstalk,” *Frontiers in Microbiology* 12 (January 28, 2021).

<sup>515</sup> Dan Yu et al., “Staphylococcus Aureus Autoinducer-2 Quorum Sensing Decreases Biofilm Formation in an IcaR-Dependent Manner,” *BMC Microbiology* 12, no. 1 (December 5, 2012): 288.

<sup>516</sup> Vijay Kothari et al., “Quorum Sensing Modulatory Effect of Sound Stimulation on *Serratia Marcescens* and *Pseudomonas Aeruginosa*,” *bioRxiv* (2016): 072850.





## DAFTAR PUSTAKA

- Aboushleib, Hamida M., Hoda M. Omar, Rania Abozahra, Amel Elsheredy, and Kholoud Baraka. “Correlation of Quorum Sensing and Virulence Factors in *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates in Egypt.” *The Journal of Infection in Developing Countries* 9, no. 10 (October 29, 2015): 1091–1099.
- Adhikari, R. P., S. Shrestha, A. Barakoti, and R. Amatya. “Inducible Clindamycin and Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* in a Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal.” *BMC Infectious Diseases* 17, no. 1 (December 11, 2017): 483.
- Afiyatin, Alfiyah Laila. “Ruqyah Sebagai Pengobatan Berbasis Spiritual Untuk Mengatasi Kesurupan.” *Hisbah: Jurnal Bimbingan Konseling dan Dakwah Islam* 16, no. 2 (2020): 216–226.
- Aggio, Raphael Bastos Mereschi, Victor Obolonkin, and Silas Granato Villas-Bôas. “Sonic Vibration Affects the Metabolism of Yeast Cells Growing in Liquid Culture: A Metabolomic Study.” *Metabolomics* 8, no. 4 (August 4, 2012): 670–678.
- Ahmad, Khadher, and Mohd Farhan Md Ariffin. “Terapi Ruqyah Berasaskan Al-Quran: Analisis Signifikannya Dalam Rawatan Penyakit.” *Paper) The 4th Annual International Quran ic Conference (MUQADDAS IV) April* 2014, no. April (2014): 14–15.
- Ahmad Syawal, Abdul Muiz Amir, Mansur. “Analisis Makna Syifa’dalam Perspektif Surah Al-Isra Ayat 82.” *Keislamaan dan Pemberdayaan* 8 (2022): 118–119.
- Ahrens, Wolfgang, and Iris Pigeot, eds. “Infectious Disease Epidemiology.” In *Handbook of Epidemiology*. New York, NY: Springer New York, 2014.



- Akhlaqi, Ebrahim. "Scientific Remarks of the Quran to Health and Medical Teachings." *Journal of Applied Science and Agriculture* 9, no. 3 (2014): 960–964.
- Al-`Azami, Sulṭān Muṭṭlaq. "Āyāt Al-Shifā' Fīl-Qur'ān Al-Karīm." *Majallat Kulliyah al-Dīrāsāt al-Islāmiyyah* 37, no. 129 (2020): 395–440.
- al-Baghawi. "Ma`alim Al-Tanzil," n.d. <https://quranpedia.net/book/2>.
- Al-Sharīf, Majma' al-Malik Fahd li Ṭibā'at al-Muṣḥaf. "Al-Tafsir Al-Muyassar," 2012.
- al-Shaukānī, Muḥammad Ibn `Alī. *Faḥḥ Al-Qaḍīr Vol 3*. al-Mansūrah: Dār al-Wafā, 1418.
- Algieri, Catia, Claudio Guarnaccia, Vincenzo Barone, Maria Raffaella Gullo, and Laura Donato. "Effects of Music Playing on Biological Molecules." *MATEC Web of Conferences* 210 (2018): 1–4.
- Alshammari, Sami Ayed, Balaji Duraisamy, and Muhammad Salman. "The Satisfaction of Ruqyah on Cancer Patients The Satisfaction of Ruqyah on Cancer Patients," no. September (2018).
- Alusi, Shihab al-Din al-. *Ruh Al-Ma'ani*. Dar al-Fikr, 1987.
- Andresen, Liis, Erki Sala, Viia Kõiv, and Andres Mäe. "A Role for the Rcs Phosphorelay in Regulating Expression of Plant Cell Wall Degrading Enzymes in Pectobacterium Carotovorum Subsp. Carotovorum." *Microbiology* 156, no. 5 (May 1, 2010): 1323–1334.
- Anim, Sarbini. "Ruqiyah Dalam Perspektif Fiqih Islam." *Al-Risalah* 13, no. 1 (2022): 34–49.
- Anishkin, Andriy, Stephen H. Loukin, Jinfeng Teng, and Ching Kung. "Feeling the Hidden Mechanical Forces in Lipid Bilayer Is an Original Sense." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, no. 22 (June 3, 2014): 7898–7905.
- Ansary, Tamim. *Dari Puncak Bagdad : Sejarah Dunia Versi Islam*. Edited by Yuliani Liputo. Jakarta: Zaman, 2010.
- Aprison, Wedra. "Pandangan M. Quraish Shihab Tentang Posisi Alquran Dalam Pengembangan Ilmu." *Madania* 21, no. 2 (2017): 181–192.
- Arifuddin, Yusuf Waliyyun, and Akhmad Yanuar Fahmi. "The Effect of Ruqyah Syar'iyah Therapy on Anxiety, Stress and Depression Among Health Science Students." *Holistic Nursing and Health Science* 1, no. 2 (2018): 68.
- Árnadóttir, Jóhanna, and Martin Chalfie. "Eukaryotic Mechanosensitive Channels." *Annual Review of Biophysics* 39, no. 1 (April 2010): 111–137.

- Arni, Arni. "Implementasi Ruqyah Syar'iyah Sebagai Alternatif Psikoterapi Dalam Kajian Psikologi Islam." *Jurnal Studia Insania* 9, no. 1 (2021): 1.
- Arshad, Nurul Wahidah, Suriazalmi Mohd Sukri, Lailatul Niza Muhammad, Hasan Ahmad, Rosyati Hamid, Faradila Naim, and Noor Zirwatul Naharuddin Ahlam. "Makhraj Recognition for Al-Quran Recitation Using MFCC." *International Journal of Intelligent Information Processing* 4, no. 2 (June 30, 2013): 45–53.
- As-Sa'di, Abdur-Rahman bin Nasir. *Taysir Al-Karim Al-Rahman Fi Tafsir Kamil-Mannan*. Beirut: Resalah, 2003.
- Ateeq, Mohammad, Shazia Jehan, and Riffat Mehmmod. "Faith Healing : Modern Health Care." *The Professional Medical Journal* 21, no. 2 (2014): 295–301.
- Ath-Thabari, Abu Jafar Muhammad bin Jarir. *Tafsir Ath Thabari Jilid 10*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 13*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 16*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 17*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 18*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 2*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 23*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- . *Tafsir Ath Thabari Jilid 24*. Jakarta: Pustaka Azzam, 2009.
- Ayan, Irfan, Gonul Aslan, Ulku Comelekoglu, Nejat Yilmaz, and Mehmet Colak. "The Effect of Low-Intensity Pulsed Sound Waves Delivered by the Exogen Device on Staphylococcus Aureus Morphology and Genetics." *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 42, no. 4 (2008): 272–277.
- Babamohamadi, Hassan, Nemat Sotodehasl, Harold G. Koenig, Changiz Jahani, and Raheb Ghorbani. "The Effect of Holy Qur'an Recitation on Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial." *Journal of Religion and Health* 54, no. 5 (October 6, 2015): 1921–1930.
- Babikian, Talin, Lonnie Zeltzer, Vartan Tachdjian, Lindsay Henry, Elan Javanfard, Lara Tucci, Mary Goodarzi, and Raffi Tachdjian. "Music as Medicine: A Review and Historical Perspective." *Alternative and Complementary Therapies* 19, no. 5 (October 2013): 251–254.

- Bahari, Shahin, Habib Zeighami, Hesam Mirshahabi, Shekoufeh Roudashti, and Fakhri Haghi. "Inhibition of *Pseudomonas Aeruginosa* Quorum Sensing by Subinhibitory Concentrations of Curcumin with Gentamicin and Azithromycin." *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 10 (September 2017): 21–28.
- Banerjee, Souvik, Abhishek Goswami, Ananya Datta, Anish Pyne, Anjoom Nikhat, and Bodhisattwa Ghosh. "Effect of Different Sound Frequencies on the Growth and Antibiotic Susceptibility of *Escherichia Coli*." *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 7, no. 03 (2018): 1931–1939.
- Baqi, Muhammad Fuad Abdul. *Al-Mu'jam Al-Mufahras Li Alfâzh Al-Qur'ân Al-Karîm*. 1st ed. Damaskus: Dâr al-Basyâir, 2012.
- Bergdoll, Merlin S. "Staphylococcus Aureus." *Journal of AOAC INTERNATIONAL* 74, no. 4 (July 1, 1991): 706–710.
- Bijtenhoorn, Patrick, Hubert Mayerhofer, Jochen Müller-Dieckmann, Christian Utpatel, Christina Schipper, Claudia Hornung, Matthias Szesny, et al. "A Novel Metagenomic Short-Chain Dehydrogenase/Reductase Attenuates *Pseudomonas Aeruginosa* Biofilm Formation and Virulence on *Caenorhabditis Elegans*." Edited by Maria Gasset. *PLoS ONE* 6, no. 10 (October 26, 2011): e26278.
- Bitrus, Asinamai Athliamai, Olabode Mayowa Peter, Muhammad Adamu Abbas, and Mohammed Dauda Goni. "Staphylococcus Aureus: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms." *Veterinary Sciences: Research and Reviews* 4, no. 2 (2018): 43–54.
- Bitrus, Asinamai Athliamai, Zakaria Zunita, Siti Khairani Bejo, Sarah Othman, and Nur Adilah Ahmad Nadzir. "In Vitro Transfer of Methicillin Resistance Determinants *MecA* from Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) to Methicillin Susceptible *Staphylococcus Aureus* (MSSA)." *BMC Microbiology* 17, no. 1 (December 4, 2017): 83.
- Blount, Paul, and Irene Iscla. "Life with Bacterial Mechanosensitive Channels, from Discovery to Physiology to Pharmacological Target." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 84, no. 1 (February 19, 2020).
- Bohovych, Iryna, Sherine S.L. Chan, and Oleh Khalimonchuk. "Mitochondrial Protein Quality Control: The Mechanisms Guarding Mitochondrial Health." *Antioxidants and Redox Signaling* 22, no. 12 (2015): 977–994.

- Booth, Ian R., and Paul Blount. “The MscS and MscL Families of Mechanosensitive Channels Act as Microbial Emergency Release Valves.” *Journal of Bacteriology* 194, no. 18 (September 15, 2012): 4802–4809.
- Booth, Ian R., Michelle D. Edwards, Susan Black, Ulrike Schumann, and Samantha Miller. “Mechanosensitive Channels in Bacteria: Signs of Closure?” *Nature Reviews Microbiology* 5, no. 6 (2007): 431–440.
- Booth, Ian R., Samantha Miller, Axel Müller, and Laura Lehtovirta-Morley. “The Evolution of Bacterial Mechanosensitive Channels.” *Cell Calcium* 57, no. 3 (March 2015): 140–150.
- Booth, Ian R. “Bacterial Mechanosensitive Channels: Progress towards an Understanding of Their Roles in Cell Physiology.” *Current Opinion in Microbiology* 18 (April 2014): 16–22.
- Borgos, Sven E. F., Pascale Tsan, Håvard Sletta, Trond E. Ellingsen, Jean-Marc Lancelin, and Sergey B. Zotchev. “Probing the Structure–Function Relationship of Polyene Macrolides: Engineered Biosynthesis of Soluble Nystatin Analogues.” *Journal of Medicinal Chemistry* 49, no. 8 (April 1, 2006): 2431–2439.
- Botello-Smith, Wesley M., Wenjuan Jiang, Han Zhang, Alper D. Ozkan, Yi-Chun Lin, Christine N. Pham, Jérôme J. Lacroix, and Yun Luo. “A Mechanism for the Activation of the Mechanosensitive Piezo1 Channel by the Small Molecule Yoda1.” *Nature Communications* 10, no. 1 (December 3, 2019): 4503.
- Bougouffa, Salim, Aleksandar Radovanovic, Magbubah Essack, and Vladimir B. Bajic. “DEOP: A Database on Osmoprotectants and Associated Pathways.” *Database* 2014 (January 1, 2014).
- Boukari, Khaoula, Guillaume Paris, Tijani Gharbi, Sébastien Balme, Jean Marc Janot, and Fabien Picaud. “Confined Nystatin Polyenes in Nanopore Induce Biologic Ionic Selectivity.” *Journal of Nanomaterials* 2016 (2016): 1–9.
- Brackman, Gilles, Koen Breyne, Riet De Rycke, Arno Vermote, Filip Van Nieuwerburgh, Evelyne Meyer, Serge Van Calenbergh, and Tom Coenye. “The Quorum Sensing Inhibitor Hamamelitannin Increases Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus Aureus* Biofilms by Affecting Peptidoglycan Biosynthesis and EDNA Release.” *Scientific Reports* 6, no. 1 (April 1, 2016): 20321.
- Brehm, Maya, and Anna de Courcy Wheeler. “Acoustic Weapons.” *Discussion paper for the Convention on Certain Conventional Weapons (CCW)* (2018).
- Brohawn, Stephen G. “How Ion Channels Sense Mechanical Force: Insights from Mechanosensitive K2P Channels TRAAK, TREK1, and TREK2.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1352, no. 1 (September 2015): 20–32.

- Brun, Claire, and Jean-Marie Exbrayat. "The Effects of Sounds and Music on Cells and Organisms: A Promising and Developing Area of Research." *Athens Journal of Sciences* 9, no. 3 (2022): 157–176.
- Bruni, Giancarlo N., R. Andrew Weekley, Benjamin J. T. Dodd, and Joel M. Kralj. "Voltage-Gated Calcium Flux Mediates Escherichia Coli Mechanosensation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, no. 35 (August 29, 2017): 9445–9450.
- Al Bukhari, Abu Abdullah Muhammad bin Ismail. *Terjemahan Kitab Shahih Al Bukhari*. Edited by Tim Pustaka As Sunnah. 1st ed. Jakarta: Pustaka As Sunnah Jakarta, 2010.
- Burnside, Kellie, Annalisa Lembo, Melissa de los Reyes, Anton Iliuk, Nguyen-Thao BinhTran, James E. Connelly, Wan-Jung Lin, et al. "Regulation of Hemolysin Expression and Virulence of Staphylococcus Aureus by a Serine/Threonine Kinase and Phosphatase." Edited by Ramy K. Aziz. *PLoS ONE* 5, no. 6 (June 11, 2010): e11071.
- Capella, MárciaA. M., Nathaliados Reis Lestard, RaphaelC Valente, and AnibalG Lopes. "Direct Effects of Music in Non-Auditory Cells in Culture." *Noise and Health* 15, no. 66 (2013): 307.
- Carniello, Vera, Brandon W. Peterson, Henny C. van der Mei, and Henk J. Busscher. "Role of Adhesion Forces in Mechanosensitive Channel Gating in Staphylococcus Aureus Adhering to Surfaces." *npj Biofilms and Microbiomes* 6, no. 1 (2020): 23–27.
- Carvalho, Emilia. "The Effect of Prayer on Patients ' Health : Systematic," no. January (2016).
- Cetuk, Hannah, Joseph Maramba, Madolyn Britt, Alison J. Scott, Robert K. Ernst, Mihaela Mihailescu, Myriam L. Cotten, and Sergei Sukharev. "Differential Interactions of Piscidins with Phospholipids and Lipopolysaccharides at Membrane Interfaces." *Langmuir* 36, no. 18 (May 12, 2020): 5065–5077.
- Chaudhuri, Roy R., Eirwen Morgan, Sarah E. Peters, Stephen J. Pleasance, Debra L. Hudson, Holly M. Davies, Jinhong Wang, et al. "Comprehensive Assignment of Roles for Salmonella Typhimurium Genes in Intestinal Colonization of Food-Producing Animals." Edited by Diarmaid Hughes. *PLoS Genetics* 9, no. 4 (April 18, 2013): e1003456.
- Cheeseman, Chris, and Wentong Long. "Structure of, and Functional Insight into the GLUT Family of Membrane Transporters." *Cell Health and Cytoskeleton* (October 2015): 167.
- Chen, Qi, Jian Kang, and Caiyun Fu. "The Independence of and Associations among Apoptosis, Autophagy, and Necrosis." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 3, no. 1 (2018): 1–11.

- Cheng, Li E., Wei Song, Loren L. Looger, Lily Yeh Jan, and Yuh Nung Jan. "The Role of the TRP Channel NompC in *Drosophila* Larval and Adult Locomotion." *Neuron* 67, no. 3 (August 2010): 373–380.
- Cheng, Yi-Qiang. "Deciphering the Biosynthetic Codes for the Potent Anti-SARS-CoV Cyclodepsipeptide Valinomycin in *Streptomyces Tsusimaensis* ATCC 15141." *ChemBioChem* 7, no. 3 (March 6, 2006): 471–477.
- Choi, Yura, Jeong-Eun Park, Jong Seob Jeong, Jung-Keug Park, Jongpil Kim, and Songhee Jeon. "Sound Waves Induce Neural Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells via Ryanodine Receptor-Induced Calcium Release and Pyk2 Activation." *Applied Biochemistry and Biotechnology* 180, no. 4 (October 12, 2016): 682–694.
- Chowdhury, Md. Emran Khan, Hyoun-Sub Lim, and Hanhong Bae. "Update on the Effects of Sound Wave on Plants." *Research in Plant Disease* 20, no. 1 (2014): 1–7.
- Christensen, L. D., M. van Gennip, T. H. Jakobsen, M. Alhede, H. P. Hougen, N. Hoiby, T. Bjarnsholt, and M. Givskov. "Synergistic Antibacterial Efficacy of Early Combination Treatment with Tobramycin and Quorum-Sensing Inhibitors against *Pseudomonas Aeruginosa* in an Intraperitoneal Foreign-Body Infection Mouse Model." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, no. 5 (May 1, 2012): 1198–1206.
- Chu, Chenyu, Jia Deng, Yi Man, and Yili Qu. "Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-Gallate for Different Treatments." *BioMed Research International* 2017 (2017): 1–9.
- Clausen, Michael V., Florian Hilbers, and Hanne Poulsen. "The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease." *Frontiers in Physiology* 8, no. JUN (2017): 1–16.
- Coleman, Mathew L., Erik A. Sahai, Margaret Yeo, Marta Bosch, Ann Dewar, and Michael F. Olson. "Membrane Blebbing during Apoptosis Results from Caspase-Mediated Activation of ROCK I." *Nature Cell Biology* 3, no. 4 (April 6, 2001): 339–345.
- Copitch, Justin L., Rebekah N. Whitehead, and Mark A. Webber. "Prevalence of Decreased Susceptibility to Triclosan in *Salmonella Enterica* Isolates from Animals and Humans and Association with Multiple Drug Resistance." *International Journal of Antimicrobial Agents* 36, no. 3 (September 2010): 247–251.
- Coquant, Garance, Doriane Aguanno, Sandrine Pham, Nathan Grellier, Sophie Thenet, Véronique Carrière, Jean Pierre Grill, and Philippe Seksik. "Gossip in the Gut: Quorum Sensing, a New Player in the Host-Microbiota Interactions." *World Journal of Gastroenterology* 27, no. 42 (2021): 7247–7270.

- Coste, Bertrand, Jayanti Mathur, Manuela Schmidt, Taryn J. Earley, Sanjeev Ranade, Matt J. Petrus, Adrienne E. Dubin, and Ardem Patapoutian. "Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels." *Science* 330, no. 6000 (October 2010): 55–60.
- Coste, Bertrand, Bailong Xiao, Jose S. Santos, Ruhma Syeda, Jörg Grandl, Kathryn S. Spencer, Sung Eun Kim, et al. "Piezo Proteins Are Pore-Forming Subunits of Mechanically Activated Channels." *Nature* 483, no. 7388 (March 19, 2012): 176–181.
- Cox, Charles D., Navid Bavi, and Boris Martinac. "Biophysical Principles of Ion-Channel-Mediated Mechanosensory Transduction." *Cell Reports* 29, no. 1 (October 2019): 1–12.
- Cummings, Janet L. "Alternatives to Psychotherapy." *Encyclopedia of Psychotherapy* 1 (2002): 33–40.
- Cunningham, Christopher L., and Ulrich Müller. "Molecular Structure of the Hair Cell Mechano-electrical Transduction Complex." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 9, no. 5 (May 2019): a033167.
- d'Agostino, M.C., K. Craig, E. Tibalt, and S. Respizzi. "Shock Wave as Biological Therapeutic Tool: From Mechanical Stimulation to Recovery and Healing, through Mechanotransduction." *International Journal of Surgery* 24 (December 2015): 147–153.
- Darabinia, Morteza, Ali Morad Heidari Gorji, and Mohammad Ali Afzali. "The Effect of the Quran Recitation on Mental Health of the Iranian Medical Staff." *Journal of Nursing Education and Practice* 7, no. 11 (June 19, 2017): 30.
- Daud, N F, and Z Sharif. "Effect of Listening to the Al-Quran on Heart Sound." *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 341 (March 2018): 012023.
- David, Michael Z., and Robert S. Daum. "Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic." *Clinical Microbiology Reviews* 23, no. 3 (July 2010): 616–687.
- Deutscher, Josef, Francine Moussan Désirée Aké, Meriem Derkaoui, Arthur Constant Zébré, Thanh Nguyen Cao, Houda Bouraoui, Takfarinas Kentache, Abdelhamid Mokhtari, Eliane Milohanic, and Philippe Joyet. "The Bacterial Phosphoenolpyruvate:Carbohydrate Phosphotransferase System: Regulation by Protein Phosphorylation and Phosphorylation-Dependent Protein-Protein Interactions." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 78, no. 2 (2014): 231–256.
- Dominguez, Delfina C. "Calcium Signaling in Prokaryotes." In *Calcium and Signal Transduction*, 89–106. InTech, 2018.

- Domínguez, Delfina C., Manita Guragain, and Marianna Patrauchan. "Calcium Binding Proteins and Calcium Signaling in Prokaryotes." *Cell Calcium* 57, no. 3 (March 2015): 151–165.
- Domniguez, Delfina C. "Proteome Analysis of *B. Subtilis* in Response to Calcium." *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques* s6 (2011): 1–9.
- Dong, Weiwei, Jie Zhu, Xiang Guo, Delong Kong, Qi Zhang, Yiqing Zhou, Xiaoyang Liu, Shumiao Zhao, and Zhiyong Ruan. "Characterization of AiiK, an AHL Lactonase, from *Kurthia Huakui* LAM0618T and Its Application in Quorum Quenching on *Pseudomonas Aeruginosa* PAO1." *Scientific Reports* 8, no. 1 (December 16, 2018): 6013.
- Doškař, Jiří, Roman Pantůček, Vladislava Růžicková, and Ivo Sedláček. "Molecular Diagnostics of *Staphylococcus Aureus*." 139–184, 2010.
- Eickhoff, Michaela J., and Bonnie L. Bassler. "SnapShot: Bacterial Quorum Sensing." *Cell* 174, no. 5 (August 2018): 1328-1328.e1.
- Eisner, Verónica, Martin Picard, and György Hajnóczky. "Mitochondrial Dynamics in Adaptive and Maladaptive Cellular Stress Responses." *Nature Cell Biology* 20, no. 7 (2018): 755–765.
- Emaneni, M, R Bigverdi, D Kalantar, S Soroush, F Jabalameli, B Noorazar Khoshnab, P Asadollahi, and M Taherikalani. "Distribution of Genes Encoding Tetracycline Resistance and Aminoglycoside Modifying Enzymes in *Staphylococcus Aureus* Strains Isolated from a Burn Center." *Annals of burns and fire disasters* 26, no. 2 (June 30, 2013): 76–80.
- Ermakov, Yury A., Kishore Kamaraju, Krishnendu Sengupta, and Sergei Sukharev. "Gadolinium Ions Block Mechanosensitive Channels by Altering the Packing and Lateral Pressure of Anionic Lipids." *Biophysical Journal* 98, no. 6 (March 2010): 1018–1027.
- Evans, Elizabeth L, Kevin Cuthbertson, Naima Endesh, Baptiste Rode, Nicola M Blythe, Adam J Hyman, Sally J Hall, et al. "Yoda1 Analogue (Dooku1) Which Antagonizes Yoda1-Evoked Activation of Piezo1 and Aortic Relaxation." *British Journal of Pharmacology* 175, no. 10 (May 2018): 1744–1759.
- Faucherre, Adèle, Hamid Moha ou Maati, Nathalie Nasr, Amélie Pinard, Alexis Theron, Gaëlle Odelin, Jean-Pierre Desvignes, et al. "Piezo1 Is Required for Outflow Tract and Aortic Valve Development." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 143 (June 2020): 51–62.



- Fedorchak, Gregory R., Ashley Kaminski, and Jan Lammerding. "Cellular Mechanosensing: Getting to the Nucleus of It All." *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 115, no. 2–3 (August 2014): 76–92.
- Fiorese, Christopher J., Anna M. Schulz, Yi-Fan Lin, Nadine Rosin, Mark W. Pellegrino, and Cole M. Haynes. "The Transcription Factor ATF5 Mediates a Mammalian Mitochondrial UPR." *Current Biology* 26, no. 15 (August 2016): 2037–2043.
- Fitria, Rini. "Memahami Hermeneutika Dalam Mengkaji Teks." *Jurnal Ilmiah Sy'ar* 16, no. 2 (2016): 33–42.
- Flores-Díaz, Marietta, Laura Monturiol-Gross, Claire Naylor, Alberto Alape-Girón, and Antje Flieger. "Bacterial Sphingomyelinases and Phospholipases as Virulence Factors." *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 80, no. 3 (September 2016): 597–628.
- Fong, July, Mingjun Yuan, Tim Holm Jakobsen, Kim T. Mortensen, May Margarette Salido Delos Santos, Song Lin Chua, Liang Yang, Choon Hong Tan, Thomas E. Nielsen, and Michael Givskov. "Disulfide Bond-Containing Ajoene Analogues As Novel Quorum Sensing Inhibitors of *Pseudomonas Aeruginosa*." *Journal of Medicinal Chemistry* 60, no. 1 (January 12, 2017): 215–227.
- Freedman, Jeffrey C. *Ionophores in Planar Lipid Bilayers. Cell Physiology Source Book: Essentials of Membrane Biophysics*. Fourth Edi. Elsevier Inc., 2011.
- Geske, Grant D., Jennifer C. O'Neill, David M. Miller, Margrith E. Mattmann, and Helen E. Blackwell. "Modulation of Bacterial Quorum Sensing with Synthetic Ligands: Systematic Evaluation of N -Acylated Homoserine Lactones in Multiple Species and New Insights into Their Mechanisms of Action." *Journal of the American Chemical Society* 129, no. 44 (November 1, 2007): 13613–13625.
- Ghiffary, M., Ahmad Habibi, Sayid Ridho, Dini Permana Sari, Ahmad Hasbillah, Sobri Majid, Zaitunah Subhan, and Hamka Hasan. "Re-Reading Ruqyah: Comprehensive Analysis of Ruqyah within Hadith, Medicine, and Psychological Perspective" (2021).
- Glaney, Brian, Lisa M. Hartnell, Christian A. Combs, Arnel Femnou, Junhui Sun, Elizabeth Murphy, Sriram Subramaniam, and Robert S. Balaban. "Power Grid Protection of the Muscle Mitochondrial Reticulum." *Cell Reports* 19, no. 3 (April 2017): 487–496.
- Gnanamani, Arumugam, Periasamy Hariharan, and Maneesh Paul-Satyaseela. "Staphylococcus Aureus: Overview of Bacteriology, Clinical Diseases, Epidemiology, Antibiotic Resistance and Therapeutic Approach." In *Frontiers in Staphylococcus Aureus*. InTech, 2017.

- Gnanasambandam, Radhakrishnan, Chiranjib Ghatak, Anthony Yasman, Kazuhisa Nishizawa, Frederick Sachs, Alexey S. Ladokhin, Sergei I. Sukharev, and Thomas M. Suchyna. "GsMTx4: Mechanism of Inhibiting Mechanosensitive Ion Channels." *Biophysical Journal* 112, no. 1 (January 2017): 31–45.
- Gode-Potratz, Cindy J., Daniel M. Chodur, and Linda L. McCarter. "Calcium and Iron Regulate Swarming and Type III Secretion in *Vibrio Parahaemolyticus*." *Journal of Bacteriology* 192, no. 22 (November 15, 2010): 6025–6038.
- Goldin, A. L. "Resurgence of Sodium Channel Research." *Annual Review of Physiology* 63 (2001): 871–894.
- González-Pleiter, M., F. Leganés, and F. Fernández-Piñas. "Intracellular Free Ca<sup>2+</sup> Signals Antibiotic Exposure in Cyanobacteria." *RSC Advances* 7, no. 56 (2017): 35385–35393.
- Grandclément, Catherine, Mélanie Tannières, Solange Moréra, Yves Dessaux, and Denis Faure. "Quorum Quenching: Role in Nature and Applied Developments." Edited by Miguel Camara. *FEMS Microbiology Reviews* 40, no. 1 (January 2016): 86–116.
- Grassl, Steven M. "Mechanisms of Carrier-Mediated Transport." In *Cell Physiology Source Book*, 153–165. Elsevier, 2012.
- Grumann, Dorothee, Ulrich Nübel, and Barbara M. Bröker. "Staphylococcus Aureus Toxins – Their Functions and Genetics." *Infection, Genetics and Evolution* 21 (January 2014): 583–592.
- Gu, Shaobin, Yongzhu Zhang, and Ying Wu. "Effects of Sound Exposure on the Growth and Intracellular Macromolecular Synthesis of *E. Coli* k-12." *PeerJ* 4 (April 7, 2016): e1920.
- Gu, Yuanzheng, and Chen Gu. "Physiological and Pathological Functions of Mechanosensitive Ion Channels." *Molecular Neurobiology* 50, no. 2 (October 15, 2014): 339–347.
- Gubaidullin, D A, D D Gubaidullina, and Yu V Fedorov. "Transmission and Reflection of Sound Wave from a Layer of Liquid with Gas Bubbles." *Journal of Physics: Conference Series* 789 (January 2017): 012016.
- Gunawan, Teddy Surya, and Mira Kartiwi. "On the Characteristics of Various Quranic Recitation for Lossless Audio Coding Application." In *2016 International Conference on Computer and Communication Engineering (ICCCCE)*, 121–125. IEEE, 2016.
- Guo, Min, Sonja Gamby, Yue Zheng, and Herman Sintim. "Small Molecule Inhibitors of AI-2 Signaling in Bacteria: State-of-the-Art and Future Perspectives for Anti-Quorum Sensing Agents." *International Journal of Molecular Sciences* 14, no. 9 (August 29, 2013): 17694–17728.

- Guragain, Manita, Michelle M. King, Kerry S. Williamson, Ailyn C. Pérez-Osorio, Tatsuya Akiyama, Sharmily Khanam, Marianna A. Patrauchan, and Michael J. Franklin. "The Pseudomonas Aeruginosa PAO1 Two-Component Regulator CarSR Regulates Calcium Homeostasis and Calcium-Induced Virulence Factor Production through Its Regulatory Targets CarO and CarP." Edited by G. A. O'Toole. *Journal of Bacteriology* 198, no. 6 (March 15, 2016): 951–963.
- Guragain, Manita, Dirk L. Lenaburg, Frank S. Moore, Ian Reutlinger, and Marianna A. Patrauchan. "Calcium Homeostasis in Pseudomonas Aeruginosa Requires Multiple Transporters and Modulates Swarming Motility." *Cell Calcium* 54, no. 5 (November 2013): 350–361.
- H, Sadeghi. "Voice of Quran and Health : A Review of Performed Studies in Iran." *Quarterly of Quran and medicine* 1, no. 1 (2011): 33–37.
- Hamdan, Muhammad. "Speed of Sound and Sound Openness." *Journal of Social Sciences and Educational Studies (JSSES)* 1, no. 4 (2020): 8–14.
- Hamdani. "Aksiologi Ilmu Pengetahuan Dan Keislaman (Interkoneksi Nilai-Nilai Keislaman)." *Al-Ibrah* 4, no. 2 (2020): 25–45.
- Hamka. *Tafsir Al Azhar Jilid 2*. 2nd ed. Singapura: Pustaka Nasional, 2001.
- . *Tafsir Al Azhar Jilid 6*. 4th ed. Singapura: Pustaka Nasional, 2001.
- Hanafy, M, F Muhammad, and D Wulandari. "The Effect of Quran Recitation to Pain and Comfort Feeling on Patients with Reduced Consciousness in UNS Hospital." *KnE Life Sciences* 4, no. 12 (March 25, 2019): 155.
- Hao, Lili, Linlong Li, Peng Wang, Zongliang Wang, Xincui Shi, Min Guo, and Peibiao Zhang. "Synergistic Osteogenesis Promoted by Magnetically Actuated Nano-Mechanical Stimuli." *Nanoscale* 11, no. 48 (2019): 23423–23437.
- Harris, LG, SJ Foster, and RG Richards. "An Introduction to Staphylococcus Aureus, and Techniques for Identifying and Quantifying s. Aureus Adhesins in Relation to Adhesion to Biomaterials: Review." *European Cells and Materials* 4 (December 31, 2002): 39–60.
- Harrison, Robert V., and Jaina Negandhi. "Resting Neural Activity Patterns in Auditory Brainstem and Midbrain in Conductive Hearing Loss." *Acta Oto-Laryngologica* 132, no. 4 (2012): 409–414.

- Hashim, Rosyafirah, Munirah Shaʿban, Sarah Rahmat, and Zainul Ibrahim Zainuddin. "Identifying the Potential of Qurʿanic Recitation on the Proliferation of Chondrocytes Derived from Rabbit Articular Cartilage: Work in Progress." *IUM Medical Journal Malaysia* 17, no. 1 (July 18, 2018).
- Hashim, Rosyafirah, Munirah Shaʿban, and Zainul Ibrahim Zainuddin. "Healing with Sound: Exploring Possible Applications of Qurʿanic Recitation in Cell Culture." *Revelation and Science* 7, no. 1 (2017): 32–41.
- Hashimoto, Ken-ichi, Jun Murata, Tomoyuki Konishi, Isamu Yabe, Tsuyoshi Nakamatsu, and Hisashi Kawasaki. "Glutamate Is Excreted Across the Cytoplasmic Membrane through the NCgl1221 Channel of *Corynebacterium Glutamicum* by Passive Diffusion." *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 76, no. 7 (July 23, 2012): 1422–1424.
- Hauser, Alan R. "Pseudomonas Aeruginosa: So Many Virulence Factors, so Little Time\*." *Critical Care Medicine* 39, no. 9 (September 2011): 2193–2194.
- Hay, Amanda J., Menghua Yang, Xiaoyun Xia, Zhi Liu, Justin Hammons, William Fenical, and Jun Zhu. "Calcium Enhances Bile Salt-Dependent Virulence Activation in *Vibrio Cholerae*." Edited by Nancy E. Freitag. *Infection and Immunity* 85, no. 1 (January 2017).
- Heriyanto, Heriyanto. "Konsep Makna Syifāʾ Dalam Wacana Tafsir Sufi." *JOUSIP: Journal of Sufism and Psychotherapy* 1, no. 2 (2021): 207–224.
- Hernández-Guerra, Manuel, Anna Hadjihambi, and Rajiv Jalan. "Gap Junctions in Liver Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy." *Journal of Hepatology* 70, no. 4 (2019): 759–772.
- Hidayah, Aida, and Fitriana Firdausi. "Redefining The Meaning of Asy-Syifaʾ In The Qurʿan As Qurʿanic Healing In Pshysical Ailments." *Studi Ilmu-Ilmu al-Qurʿan dan Hadis* 22, no. 1 (2021): 255–277.
- Hill, A. E., B. Shachar-Hill, and Y. Shachar-Hill. "What Are Aquaporins For?" *Journal of Membrane Biology* 197, no. 1 (January 1, 2004): 1–32.
- Hiramatsu, K. "Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Clinical Strain with Reduced Vancomycin Susceptibility." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, no. 1 (July 1, 1997): 135–136.
- Hirasawa, Takashi, Masaki Saito, Katsunori Yoshikawa, Chikara Furusawa, and Hiroshi Shmizu. "Integrated Analysis of the Transcriptome and Metabolome of *Corynebacterium Glutamicum* during Penicillin-Induced Glutamic Acid Production." *Biotechnology Journal* 13, no. 5 (May 2018): 1700612.

- Huang, Jia-Qi, Hao Zhang, Xue-Wei Guo, Yan Lu, Si-Nian Wang, Bo Cheng, Su-He Dong, Xiao-Li Lyu, Feng-Sheng Li, and Yong-Wang Li. "Mechanically Activated Calcium Channel PIEZO1 Modulates Radiation-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition by Forming a Positive Feedback With TGF-B1." *Frontiers in Molecular Biosciences* 8 (October 13, 2021).
- Huang, Shuhui, Yushi Liu, Wanqiu Liu, Peter Neubauer, and Jian Li. "The Nonribosomal Peptide Valinomycin: From Discovery to Bioactivity and Biosynthesis." *Microorganisms* 9, no. 4 (2021): 1–22.
- Húlan, Tomáš, Filip Obert, Ján Ondruška, Igor Štubňa, and Anton Trník. "The Sonic Resonance Method and the Impulse Excitation Technique: A Comparison Study." *Applied Sciences* 11, no. 22 (November 16, 2021): 10802.
- Huszthy, Péter, and Tünde Tóth. "Synthesis and Molecular Recognition Studies of Crown Ethers." *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* 51, no. 2 (2007): 45.
- Ibn 'Āshūr, Muḥammad al-Ṭāhir. *Tafsīr Al-Taḥrīr Wa-Al-Tanwīr*. Amman: Dār al-Faṭḥ lil-Dirāsāt wa-al-Nashr, 2014.
- Ibrahimi, Mohamed Akhiruddin, Ahmad Shahir Mohd Shah, and Robiatul Adawiyah Mohd. "Concept of Shifa' in Al Qur'an : Islamic Medicine Approach in Healing Physical Disorder." *Al-Qanātir International Journal of Islamic Studies* 1, no. 1 (2015): 1–19.
- Ipe, Deepak S., Ella Horton, and Glen C. Ulett. "The Basics of Bacteriuria: Strategies of Microbes for Persistence in Urine." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 6 (February 8, 2016).
- Iriansyah, Muhammad Saputra, and Fahmi Ilhami. "Hadis-Hadis Ruqyah Dan Pengaruhnya Terhadap Kesehatan Mental" 18, no. 1 (2018): 75–104.
- Iscla, Irene, Robin Wray, Shuguang Wei, Bruce Posner, and Paul Blount. "Streptomycin Potency Is Dependent on MscL Channel Expression." *Nature Communications* 5, no. 1 (December 10, 2014): 4891.
- Jabbari, Batoul, Mojgan Mirghafourvand, Fahimeh Sehhatie, and Sakineh Mohammad-Alizadeh-Charandabi. "The Effect of Holly Quran Voice With and Without Translation on Stress, Anxiety and Depression During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial." *Journal of Religion and Health* 59, no. 1 (February 2020): 544–554.
- Jacob, Nilan T. "Drug Targets: Ligand and Voltage Gated Ion Channels." *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 6, no. 2 (January 28, 2017): 235.

- Jahreis, Knut, Elisângela F. Pimentel-Schmitt, Reinhold Brückner, and Fritz Titgemeyer. "Ins and Outs of Glucose Transport Systems in Eubacteria." *FEMS Microbiology Reviews* 32, no. 6 (November 2008): 891–907.
- Jairaman, Amit, and Murali Prakriya. "Molecular Pharmacology of Store-Operated CRAC Channels." *Channels* 7, no. 5 (September 27, 2013): 402–414.
- Al Jauzyyah, Ibnu Qoyyim. *Tafsir Ibnu Qoyyim: Tafsir Ayat - Ayat Filhan*. Jakarta: Darul Falah, 2000.
- Jia, Yanyan, Yimeng Zhao, Tsukasa Kusakizako, Yao Wang, Chengfang Pan, Yuwei Zhang, Osamu Nureki, Motoyuki Hattori, and Zhiqiang Yan. "TMC1 and TMC2 Proteins Are Pore-Forming Subunits of Mechanosensitive Ion Channels." *Neuron* 105, no. 2 (January 2020): 310–321.e3.
- Jiafeng, Liu, Xinmiao Fu, and Zengyi Chang. "Hypoionic Shock Treatment Enables Aminoglycosides Antibiotics to Eradicate Bacterial Persisters." *Scientific Reports* 5, no. October (2015): 1–7.
- Jiang, Qian, Jiashun Chen, Chengbo Yang, Yulong Yin, and Kang Yao. "Quorum Sensing: A Prospective Therapeutic Target for Bacterial Diseases." *BioMed Research International* 2019 (April 4, 2019): 1–15.
- Jongsma, Habo J., and Ronald Wilders. "Gap Junctions in Cardiovascular Disease." *Circulation Research* 86, no. 12 (June 23, 2000): 1193–1197.
- Joshi, Hemant, and Sharon Celeste Morley. "Cells under Stress: The Mechanical Environment Shapes Inflammasome Responses to Danger Signals." *Journal of Leukocyte Biology* 106, no. 1 (July 2019): 119–125.
- Joyce, E., S. S. Phull, J. P. Lorimer, and T. J. Mason. "The Development and Evaluation of Ultrasound for the Treatment of Bacterial Suspensions. A Study of Frequency, Power and Sonication Time on Cultured Bacillus Species." *Ultrasonics Sonochemistry* 10, no. 6 (2003): 315–318.
- Joyce, E., S.S. Phull, J.P. Lorimer, and T.J. Mason. "The Development and Evaluation of Ultrasound for the Treatment of Bacterial Suspensions. A Study of Frequency, Power and Sonication Time on Cultured Bacillus Species." *Ultrasonics Sonochemistry* 10, no. 6 (October 2003): 315–318.
- Junge, W., and R. Schmid. "The Mechanism of Action of Valinomycin on the Thylakoid Membrane - Characterization of the Electric Current Density." *The Journal of Membrane Biology* 4, no. 1 (1971): 179–192.

- Kakuda, Tsutomu, Yuuki Koide, Aya Sakamoto, and Shinji Takai. "Characterization of Two Putative Mechanosensitive Channel Proteins of *Campylobacter Jejuni* Involved in Protection against Osmotic Downshock." *Veterinary Microbiology* 160, no. 1–2 (November 2012): 53–60.
- Kamaraju, Kishore, Philip A. Gottlieb, Frederick Sachs, and Sergei Sukharev. "Effects of GsMTx4 on Bacterial Mechanosensitive Channels in Inside-Out Patches from Giant Spheroplasts." *Biophysical Journal* 99, no. 9 (November 2010): 2870–2878.
- Kamaraju, Kishore, and Sergei Sukharev. "The Membrane Lateral Pressure-Perturbing Capacity of Parabens and Their Effects on the Mechanosensitive Channel Directly Correlate with Hydrophobicity †." *Biochemistry* 47, no. 40 (October 7, 2008): 10540–10550.
- Kang, Hojin, Zhigang Hong, Ming Zhong, Jennifer Klomp, Kayla J. Bayless, Dolly Mehta, Andrei V. Karginov, Guochang Hu, and Asrar B. Malik. "Piezo1 Mediates Angiogenesis through Activation of MT1-MMP Signaling." *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 316, no. 1 (January 1, 2019): C92–C103.
- Kanwar, Indulata, Abhishek K. Sah, and Preeti K. Suresh. "Biofilm-Mediated Antibiotic-Resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies." *Current Pharmaceutical Design* 23, no. 14 (May 30, 2017).
- Kapsalis, Charalampos, Bolin Wang, Hassane El Mkami, Samantha J. Pitt, Jason R. Schnell, Terry K. Smith, Jonathan D. Lippiat, Bela E. Bode, and Christos Pliotas. "Allosteric Activation of an Ion Channel Triggered by Modification of Mechanosensitive Nano-Pockets." *Nature Communications* 10, no. 1 (2019).
- Katayama, Y., T. Baba, M. Sekine, M. Fukuda, and K. Hiramatsu. "Beta-Hemolysin Promotes Skin Colonization by *Staphylococcus Aureus*." *Journal of Bacteriology* 195, no. 6 (March 15, 2013): 1194–1203.
- Katsir, Ibnu. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 5*. Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'i, 2003.
- . *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 8*. Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'i, 2003.
- Kaufmann, Gunnar F., Junguk Park, Jenny M. Mee, Richard J. Ulevitch, and Kim D. Janda. "The Quorum Quenching Antibody RS2-1G9 Protects Macrophages from the Cytotoxic Effects of the *Pseudomonas Aeruginosa* Quorum Sensing Signalling Molecule N-3-Oxo-Dodecanoyl-Homoserine Lactone." *Molecular Immunology* 45, no. 9 (May 2008): 2710–2714.

- Kavalali, Ege T. "Neuronal Ca<sup>2+</sup> Signalling at Rest and during Spontaneous Neurotransmission." *The Journal of Physiology* 598, no. 9 (May 27, 2020): 1649–1654.
- Kementrian Negara Republik Indonesia. *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid I*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- . *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid II*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- . *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid III*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- . *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid IX*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- . *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid V*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- . *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid VIII*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- . *Al Qur'an Dan Tafsirnya Jilid X*. Jakarta: Widya Cahaya, 2010.
- Khajanchi, Bijay K., Michelle L. Kirtley, Sheri M. Brackman, and Ashok K. Chopra. "Immunomodulatory and Protective Roles of Quorum-Sensing Signaling Molecules N-Acyl Homoserine Lactones during Infection of Mice with *Aeromonas Hydrophila*." Edited by B. A. McCormick. *Infection and Immunity* 79, no. 7 (July 2011): 2646–2657. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00096-11>.
- Kim, Choon, Dusan Heseck, Mijoon Lee, and Shahriar Mobashery. "Potentiation of the Activity of  $\beta$ -Lactam Antibiotics by Farnesol and Its Derivatives." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 28, no. 4 (February 2018): 642–645.
- Kim, Tae-Hyun, Won-Yong Jeon, Yunseong Ji, Eun Ju Park, Dong Suk Yoon, Na-Hyun Lee, Sung-Min Park, et al. "Electricity Auto-Generating Skin Patch Promotes Wound Healing Process by Activation of Mechanosensitive Ion Channels." *Biomaterials* 275 (August 2021): 120948.
- Köse-Mutlu, Börte, Tülay Ergön-Can, Ismail Koyuncu, and Chung Hak Lee. "Quorum Quenching for Effective Control of Biofouling in Membrane Bioreactor: A Comprehensive Review of Approaches, Applications, and Challenges." *Environmental Engineering Research* 24, no. 4 (2019): 543–558.
- Kothari, Vijay. "Audible Sound in Form of Music Can Influence Microbial Growth, Metabolism and Antibiotic Susceptibility." *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering* 2, no. 6 (2017): 212–219.
- Kothari, Vijay, Chinmayi Joshi, Pooja Patel, Milan Mehta, Sashikant Dubey, Brijesh Mishra, and Niral Sarvaiya. "Influence of a Mono-Frequency Sound on Bacteria Can Be a Function of the Sound-Level." *Indian Journal of Science and Technology* 11, no. 4 (2018): 1–9.



- Kothari, Vijay, Pooja Patel, Chinmayi Joshi, Brijesh Mishra, Shashikant Dubey, and Milan Mehta. "Quorum Sensing Modulatory Effect of Sound Stimulation on *Serratia Marcescens* and *Pseudomonas Aeruginosa*." *bioRxiv* (2016): 072850.
- Kouwen, Thijs R. H. M., Erik N. Trip, Emma L. Denham, Mark J. J. B. Sibbald, Jean-Yves F. Dubois, and Jan Maarten van Dijl. "The Large Mechanosensitive Channel MscL Determines Bacterial Susceptibility to the Bacteriocin Sublancin 168." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, no. 11 (November 2009): 4702–4711.
- Kuang, Qie, Pasi Purhonen, and Hans Hebert. "Structure of Potassium Channels." *Cellular and Molecular Life Sciences* 72, no. 19 (October 13, 2015): 3677–3693.
- Kumeta, Masahiro, Daiji Takahashi, Kunio Takeyasu, and Shige H. Yoshimura. "Cell Type-Specific Suppression of Mechanosensitive Genes by Audible Sound Stimulation." *PLoS ONE* 13, no. 1 (2018): 1–14.
- . "Cell Type-Specific Suppression of Mechanosensitive Genes by Audible Sound Stimulation." Edited by Yingxiao Wang. *PLoS ONE* 13, no. 1 (January 31, 2018): e0188764.
- Kurniawati, Dewi, and Pera Putra Bungsu. "The Effect of Progressive Muscle Relaxation and Hearing Holy Quran Sound on The Quality of Life Among Elderly with Hypertension." *International Journal of Health and Medical Sciences* 7 (March 24, 2021).
- Kwak, Dongho, Thomas Combriat, Chencheng Wang, Hanne Scholz, Anne Danielsen, and Alexander Refsum Jensenius. "Music for Cells? A Systematic Review of Studies Investigating the Effects of Audible Sound Played Through Speaker-Based Systems on Cell Cultures." *Music and Science* 5 (2022): 1–15.
- Lackner, Laura L. "The Expanding and Unexpected Functions of Mitochondria Contact Sites." *Trends in Cell Biology* 29, no. 7 (July 2019): 580–590.
- Lade, Harshad, Diby Paul, and Ji Hyang Kweon. "Quorum Quenching Mediated Approaches for Control of Membrane Biofouling." *International Journal of Biological Sciences* 10, no. 5 (2014): 547–562.
- Lee, Jeongjoon, Inseon Lee, Jahyun Nam, Dong Soo Hwang, Kyung-Min Yeon, and Jungbae Kim. "Immobilization and Stabilization of Acylase on Carboxylated Polyaniline Nanofibers for Highly Effective Antifouling Application via Quorum Quenching." *ACS Applied Materials & Interfaces* 9, no. 18 (May 10, 2017): 15424–15432.
- Lee, Jeongmi, Sungjin Moon, Yoonseok Cha, and Yun Doo Chung. "Drosophila TRPN (= NOMPC) Channel Localizes to the Distal

- End of Mechanosensory Cilia.” Edited by Cayetano Gonzalez. *PLoS ONE* 5, no. 6 (June 8, 2010): e11012.
- Lee Ying, Joanna Cho, Jedol Dayou, and Chong Khim Phin. “Experimental Investigation on the Effects of Audible Sound to the Growth of Escherichia Coli.” *Modern Applied Science* 3, no. 3 (February 18, 2009).
- Lestard, Nathalia R., and Marcia A. M. Capella. “Exposure to Music Alters Cell Viability and Cell Motility of Human Nonauditory Cells in Culture.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016 (2016): 1–7.
- Leventhall, Geoff. “What Is Infrasound?” *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 93, no. 1–3 (January 2007): 130–137.
- Lewandowski, Clare M. *Molecular Biology of The Cell*. Fifth Edit. Vol. 1. New York: Garland science, Taylor & Francis Group, 2015.
- Li, Jiao, Juhee Ahn, Donghong Liu, Shiguo Chen, Xingqian Ye, and Tian Ding. “Evaluation of Ultrasoundinduced Damage to Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus by Flow Cytometry and Transmission Electron Microscopy.” *Applied and Environmental Microbiology* 82, no. 6 (2016): 1828–1837.
- Li, L., and L.-S. Chin. “The Molecular Machinery of Synaptic Vesicle Exocytosis.” *Cellular and Molecular Life Sciences* 60, no. 5 (May 2003): 942–960.
- Liao, Defei, Fenfang Li, David Lu, and Pei Zhong. “Activation of Piezo1 Mechanosensitive Ion Channel in HEK293T Cells by 30 MHz Vertically Deployed Surface Acoustic Waves.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 518, no. 3 (October 2019): 541–547.
- Liao, Xinyu, Jiao Li, Yuanjie Suo, Shiguo Chen, Xingqian Ye, Donghong Liu, and Tian Ding. “Multiple Action Sites of Ultrasound on Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus.” *Food Science and Human Wellness* 7, no. 1 (2018): 102–109.
- Liu, Hailin, Jialing Hu, Qingcui Zheng, Xiaojin Feng, Fenfang Zhan, Xifeng Wang, Guohai Xu, and Fuzhou Hua. “Piezo1 Channels as Force Sensors in Mechanical Force-Related Chronic Inflammation.” *Frontiers in Immunology* 13 (January 26, 2022).
- Liu, Junyan, Dingqiang Chen, Brian M. Peters, Lin Li, Bing Li, Zhenbo Xu, and Mark E. Shirliff. “Staphylococcal Chromosomal Cassettes Mec (SCCmec): A Mobile Genetic Element in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus.” *Microbial Pathogenesis* 101 (December 2016): 56–67.
- Liu, Silin, Xianmei Pan, Wenbin Cheng, Bo Deng, Yu He, Lei Zhang, Yile Ning, and Jing Li. “Tubemioside I Antagonizes Yoda1-Evoked Piezo1 Channel Activation.” *Frontiers in Pharmacology* 11 (May 25, 2020).

- Liu, Wenshu, Chao Ran, Zhi Liu, Qian Gao, Shude Xu, Einar Ringø, Reidar Myklebust, Zema Gu, and Zhigang Zhou. "Effects of Dietary *Lactobacillus Plantarum* and AHL Lactonase on the Control of *Aeromonas Hydrophila* Infection in Tilapia." *MicrobiologyOpen* 5, no. 4 (August 20, 2016): 687–699.
- Llor, Carl, and Lars Bjerrum. "Antimicrobial Resistance: Risk Associated with Antibiotic Overuse and Initiatives to Reduce the Problem." *Therapeutic Advances in Drug Safety* 5, no. 6 (2014): 229–241.
- Lopes, S., and M. A. R. B. Castanho. "Revealing the Orientation of Nystatin and Amphotericin B in Lipidic Multilayers by UV–Vis Linear Dichroism." *The Journal of Physical Chemistry B* 106, no. 29 (July 1, 2002): 7278–7282.
- Lowy, Franklin D. "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus Aureus*." *Journal of Clinical Investigation* 111, no. 9 (May 1, 2003): 1265–1273.
- Lu, Allen, Seongjin Park, Bharat Reddy, Jingyi Fei, and Eduardo Perozo. "Using Fluorescence Microscopy to Characterize the Role of Mechanosensation in Cell Division." *Biophysical Journal* 118, no. 3 (February 2020): 529a.
- M, De Silva L M, A D D Swarnamali, B N A Marasinghe, R M S U K Rathnayake, and G M Aponsu. "Effect of Sound on ' *Salmonella Typhimurium* ' and ' *Escherichia Coil O157 : H7* ' " 6, no. 8 (2019): 10452–10466.
- Ma, Shang, Stuart Cahalan, Gregory LaMonte, Nathan D. Grubaugh, Weizheng Zeng, Swetha E. Murthy, Emma Paytas, et al. "Common PIEZO1 Allele in African Populations Causes RBC Dehydration and Attenuates Plasmodium Infection." *Cell* 173, no. 2 (April 2018): 443–455.e12.
- MacDonald, Raymond A.R. "Music, Health, and Well-Being: A Review." *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being* 8, no. 1 (2013): 1–13.
- Mahdiyoun, Seyed Mohsen, Hossein Kazemian, Mohammad Ahanjan, Hamidreza Hourri, and Mehdi Goudarzi. "Frequency of Aminoglycoside-Resistance Genes in Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Isolates from Hospitalized Patients." *Jundishapur Journal of Microbiology* 9, no. 8 (July 26, 2016).
- Mahjoob, Monireh, Jalil Nejati, Alireza Hosseini, and Noor Mohammad Bakhshani. "The Effect of Holy Quran Voice on Mental Health." *Journal of Religion and Health* 55, no. 1 (February 14, 2016): 38–42.
- Maier, Raina M. "Bacterial Growth." *Environmental Microbiology* (2009): 37–54.

- Majumder, Puja, Aditya Kumar Mallela, and Aravind Penmatsa. "Transporters Through the Looking Glass: An Insight into the Mechanisms of Ion-Coupled Transport and Methods That Help Reveal Them." *Journal of the Indian Institute of Science* 98, no. 3 (September 20, 2018): 283–300.
- Mansouri, Ali, Aziz Shahraki Vahed, Ali Reza Sabouri, Hossein Lakzaei, and Azizollah Arbabisarjou. "Investigating Aid Effect of Holy Quran Sound on Blood Pressure, Pulse, Respiration and O<sub>2</sub> Sat in ICU Patients." *International Journal of Scientific Study* 5, no. 7 (2017): 218–222.
- Mariutti, Ricardo B., Natayme R. Tartaglia, Núbia Seyffert, Thiago Luiz de Paula Castro, Raghuvir K. Arni, Vasco A. Azevedo, Yves Le Loir, and Koji Nishifuji. "Exfoliative Toxins of *Staphylococcus Aureus*." In *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus Aureus*. InTech, 2017.
- Márquez, José A., Stefan Reinelt, Brigitte Koch, Roswitha Engelmann, Wolfgang Hengstenberg, and Klaus Scheffzek. "Structure of the Full-Length Enzyme I of the Phosphoenolpyruvate-Dependent Sugar Phosphotransferase System." *Journal of Biological Chemistry* 281, no. 43 (2006): 32508–32515.
- Martinac, Boris. "Bacterial Mechanosensitive Channels as a Paradigm for Mechanosensory Transduction." *Cellular Physiology and Biochemistry* 28, no. 6 (2011): 1051–1060.
- Matsushashi, Michio, Alla N. Pankrushina, Satoshi Takeuchi, Hideyuki Ohshima, Housaku Miyoi, Katsura Endoh, Ken Murayama, et al. "Production of Sound Waves by Bacterial Cells and the Response of Bacterial Cells to Sound." *The Journal of General and Applied Microbiology* 44, no. 1 (1998): 49–55.
- McHugh, Brian J., Robert Buttery, Yatish Lad, Stephen Banks, Christopher Haslett, and Tariq Sethi. "Integrin Activation by Fam38A Uses a Novel Mechanism of R-Ras Targeting to the Endoplasmic Reticulum." *Journal of Cell Science* 123, no. 1 (January 1, 2010): 51–61.
- Mehrafsar, Ali, and Mohammad Javad Mokhtari. "Effect of Exposure to Quran Recitation on Cell Viability, Cell Migration, and BCL2L12 Gene Expression of Human Prostate Adenocarcinoma Cell Line in Culture." *Health, Spirituality and Medical Ethics* 5, no. 4 (December 1, 2018): 46–52.
- Miller, Melissa B, and Bonnie L Bassler. "Quorum Sensing in Bacteria" (2001).
- Mishra, Ranjan, Frank van Drogen, Reinhard Dechant, Soojung Oh, Noo Li Jeon, Sung Sik Lee, and Matthias Peter. "Protein Kinase C and Calcineurin Cooperatively Mediate Cell Survival under Compressive Mechanical Stress." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, no. 51 (December 19, 2017): 13471–13476.

- Mohammadpoor, Masoomeh, Shirmohammad Davoodvand, Seyed Alimohammad Hasheminia, Arsalan Khaledifar, Morteza Sedehi, and Seyed Yahya Kazemi Sheykhshabani. "Comparison of the Effect of Instrumental Music and Holy Quran Recitation on the Anxiety of Patients with Acute Coronary Syndrome: Semi-Experimental Study." *Medical - Surgical Nursing Journal* 9, no. 1 (May 16, 2020).
- Mohammed, Taybia, Mark F. Murphy, Francis Lilley, David R. Burton, and Frederic Bezombes. "The Effects of Acoustic Vibration on Fibroblast Cell Migration." *Materials Science and Engineering: C* 69 (December 2016): 1256–1262.
- Morita, Rihito, Shuhei Nakane, Atsuhiko Shimada, Masao Inoue, Hitoshi Iino, Taisuke Wakamatsu, Kenji Fukui, Noriko Nakagawa, Ryoji Masui, and Seiki Kuramitsu. "Molecular Mechanisms of the Whole DNA Repair System: A Comparison of Bacterial and Eukaryotic Systems." *Journal of Nucleic Acids* 2010 (2010): 1–32.
- Muhammad, zakar Dahuwa, Dahiru. "A Riview Of The Principles And Applications Of Sound Wave." *IOSR Journal of Applied Physics* 9, no. 6 (2017): 48–61.
- Murray, Ewan J., and Paul Williams. "Detection of Agr-Type Autoinducing Peptides Produced by Staphylococcus Aureus." 89–96, 2018.
- Murthy, Swetha E., Adrienne E. Dubin, and Ardem Patapoutian. "Piezos Thrive under Pressure: Mechanically Activated Ion Channels in Health and Disease." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 18, no. 12 (December 4, 2017): 771–783.
- Murthy, Swetha E., Meaghan C. Loud, Ihab Daou, Kara L. Marshall, Frederick Schwaller, Johannes Kühnemund, Allain G. Francisco, et al. "The Mechanosensitive Ion Channel Piezo2 Mediates Sensitivity to Mechanical Pain in Mice." *Science Translational Medicine* 10, no. 462 (October 10, 2018).
- Murthy, Swetha E, Adrienne E Dubin, Tess Whitwam, Sebastian Jojoa-Cruz, Stuart M Cahalan, Seyed Ali Reza Mousavi, Andrew B Ward, and Ardem Patapoutian. "OSCA/TMEM63 Are an Evolutionarily Conserved Family of Mechanically Activated Ion Channels." *eLife* 7 (November 1, 2018).
- Mutiah, Roihatul, Muhammad Ragib Mustofa, Yen Yen Ari Indrawijaya, Abdul Hakim, Rahmi Annisa, Nurlaili Susanti, Ach Nashichuddin, and Muhammad Zainuddin. "Exposure of Murattal Al-Quran Audio Enhances Cisplatin Activity on Growth Inhibition and Cell Cycle Modulation on Hela Cells." *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention* 10, no. 2 (July 9, 2019): 71.

- Nagamia, Husain F, and Frcs Eng. "Islamic Medicine History and Current Practice" (n.d.): 19–30.
- Nandanwar, Anand, M. C. Kiran, and K. Ch. Varadarajulu. "Influence of Density on Sound Absorption Coefficient of Fibre Board." *Open Journal of Acoustics* 07, no. 01 (2017): 1–9.
- Nazarenko, Lyudmila V., Igor M. Andreev, Alexander A. Lyukevich, Tatiana V. Pisareva, and Dmitry A. Los. "Calcium Release from Synechocystis Cells Induced by Depolarization of the Plasma Membrane: MscL as an Outward Ca<sup>2+</sup> Channel." *Microbiology* 149, no. 5 (May 1, 2003): 1147–1153.
- Nguyen, Thom, Brian Clare, Wei Guo, and Boris Martinac. "The Effects of Parabens on the Mechanosensitive Channels of E. Coli." *European Biophysics Journal* 34, no. 5 (2005): 389–395.
- Noda, Yumi, Eisei Sohara, Eriko Ohta, and Sei Sasaki. "Aquaporins in Kidney Pathophysiology." *Nature Reviews Nephrology* 6, no. 3 (2010): 168–178.
- Nomura, Takeshi, Charles G. Cranfield, Evelyne Deplazes, Dylan M. Owen, Alex Macmillan, Andrew R. Battle, Maryrose Constantine, Masahiro Sokabe, and Boris Martinac. "Differential Effects of Lipids and Lyso-Lipids on the Mechanosensitivity of the Mechanosensitive Channels MscL and MscS." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, no. 22 (May 29, 2012): 8770–8775.
- O'Loughlin, Colleen T., Laura C. Miller, Albert Siryaporn, Knut Drescher, Martin F. Semmelhack, and Bonnie L. Bassler. "A Quorum-Sensing Inhibitor Blocks Pseudomonas Aeruginosa Virulence and Biofilm Formation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, no. 44 (October 29, 2013): 17981–17986.
- Oliveira, Diana, Anabela Borges, and Manuel Simões. "Staphylococcus Aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases." *Toxins* 10, no. 6 (June 19, 2018): 252.
- Onishi, Mashun, Koji Yamano, Miyuki Sato, Noriyuki Matsuda, and Koji Okamoto. "Molecular Mechanisms and Physiological Functions of Mitophagy." *The EMBO Journal* 40, no. 3 (2021): 1–27.
- Otto, Michael. "Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus." *Annual Review of Microbiology* 64, no. 1 (October 13, 2010): 143–162.
- Paczkowski, Jon E., Sampri Mukherjee, Amelia R. McCready, Jian-Ping Cong, Christopher J. Aquino, Hahn Kim, Brad R. Henke, Chari D. Smith, and Bonnie L. Bassler. "Flavonoids Suppress Pseudomonas Aeruginosa Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-Sensing Receptors." *Journal of Biological Chemistry* 292, no. 10 (March 2017): 4064–4076.

- Palikaras, Konstantinos, Eirini Lionaki, and Nektarios Tavernarakis. "Mechanisms of Mitophagy in Cellular Homeostasis, Physiology and Pathology." *Nature Cell Biology* 20, no. 9 (September 28, 2018): 1013–1022.
- Panawala, Lakna, and Difference Between. "Main Difference – Active vs Passive Transport." *Biology* 2, no. 1 (2017): 1–10.
- Papenfort, Kai, and Bonnie L. Bassler. "Quorum Sensing Signal–Response Systems in Gram-Negative Bacteria." *Nature Reviews Microbiology* 14, no. 9 (September 11, 2016): 576–588.
- Park, Junguk, Reshma Jagasia, Gunnar F. Kaufmann, John C. Mathison, Diana I. Ruiz, Jason A. Moss, Michael M. Meijler, Richard J. Ulevitch, and Kim D. Janda. "Infection Control by Antibody Disruption of Bacterial Quorum Sensing Signaling." *Chemistry & Biology* 14, no. 10 (October 2007): 1119–1127.
- Patil, Shankargouda, Roopa S. Rao, Barnali Majumdar, and Sukumaran Anil. "Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies." *Frontiers in Microbiology* 6 (December 17, 2015): 1–10.
- Paul, Alope, Tomi Laurila, Vesa Vuorinen, and Sergiy V. Divinski. "Fick's Laws of Diffusion." In *Thermodynamics, Diffusion and the Kirkendall Effect in Solids*, 115–139. Cham: Springer International Publishing, 2014.
- Pereira, Catarina S., Jessica A. Thompson, and Karina B. Xavier. "AI-2-Mediated Signalling in Bacteria." *FEMS Microbiology Reviews* 37, no. 2 (March 2013): 156–181.
- Pickles, Sarah, Pierre Vigié, and Richard J. Youle. "Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance." *Current Biology* 28, no. 4 (February 2018): R170–R185.
- Ploumi, Christina, Ioanna Daskalaki, and Nektarios Tavernarakis. "Mitochondrial Biogenesis and Clearance: A Balancing Act." *The FEBS Journal* 284, no. 2 (January 11, 2017): 183–195.
- Prieto, Martin Loynaz, Kamyar Firouzi, Butrus T. Khuri-Yakub, and Merritt Maduke. "Activation of Piezo1 but Not Nav1.2 Channels by Ultrasound at 43 MHz." *Ultrasound in Medicine & Biology* 44, no. 6 (June 2018): 1217–1232.
- Pujiastuti, Triyani. *Psikoterapi Islam*. 1st ed. Cirebon: ELSI PRO, 2021.
- Pustelny, Christian, Alexander Albers, Klaudia Büldt-Karentzopoulos, Katja Parschat, Siri Ram Chhabra, Miguel Cámara, Paul Williams, and Susanne Fetzner. "Dioxygenase-Mediated Quenching of Quinolone-Dependent Quorum Sensing in *Pseudomonas Aeruginosa*." *Chemistry & Biology* 16, no. 12 (December 2009): 1259–1267.

- Qureshi, Naseem Akhtar, Asim Abdelmoneim Khalil, and Saud Mohammad Alsanad. "Spiritual and Religious Healing Practices : Some Reflections from Saudi National Center for Complementary and Alternative Medicine , Riyadh." *Journal of Religion and Health* 0123456789 (2018).
- Quthb, Sayyid. *Fi Zhilalil Qur'an*. Jakarta: Gema Insani, 2012.
- Rafique, Rafia, Afifa Anjum, and Shazza Shazdey. "Efficacy of Surah Al-Rehman in Managing Depression in Muslim Women." *Journal of Religion and Health* (2017).
- Rakovic, Aleksandar, Jonathan Ziegler, Christoph U. Mårtensson, Jannik Prasuhn, Katharina Shurkewitsch, Peter König, Henry L. Paulson, and Christine Klein. "PINK1 -Dependent Mitophagy Is Driven by the UPS and Can Occur Independently of LC3 Conversion." *Cell Death & Differentiation* 26, no. 8 (August 30, 2019): 1428–1441.
- Rao, Shasha, Clive A. Prestidge, Lynn Miesel, Deb Sweeney, Dean L. Shinabarger, and Ramiz A. Boulos. "Preclinical Development of Ramizol, an Antibiotic Belonging to a New Class, for the Treatment of Clostridium Difficile Colitis." *Journal of Antibiotics* 69, no. 12 (2016): 879–884.
- Reddy, Bharat, Navid Bavi, Allen Lu, Yeonwoo Park, and Eduardo Perozo. "Molecular Basis of Force-from-Lipids Gating in the Mechanosensitive Channel Mscs." *eLife* 8 (2019): 1–24.
- Rhee, Hyun-Woo, Peng Zou, Namrata D. Udeshi, Jeffrey D. Martell, Vamsi K. Mootha, Steven A. Carr, and Alice Y. Ting. "Proteomic Mapping of Mitochondria in Living Cells via Spatially Restricted Enzymatic Tagging." *Science* 339, no. 6125 (March 15, 2013): 1328–1331.
- Rida, Rashid. "Al-Manār," n.d. <https://quranpedia.net/surah/1/10/book/27791>.
- Rochman, Kholil Lur. "Terapi Penyakit Hati Menurut Ibn Taimiyah Dalam Perspektif Bimbingan Konseling Islam." *KOMUNIKA: Jurnal Dakwah dan Komunikasi* 3, no. 2 (1970): 195–221.
- Rocio Servin-Vences, M, Mirko Moroni, Gary R Lewin, and Kate Poole. "Direct Measurement of TRPV4 and PIEZO1 Activity Reveals Multiple Mechanotransduction Pathways in Chondrocytes." *eLife* 6 (January 30, 2017).
- Roskoski, Robert. "Michaelis-Menten Kinetics☆." In *Reference Module in Biomedical Sciences*, 1–9. Elsevier, 2015.
- Rowe, Ian, Andriy Anishkin, Kishore Kamaraju, Kenjiro Yoshimura, and Sergei Sukharev. "The Cytoplasmic Cage Domain of the Mechanosensitive Channel MscS Is a Sensor of Macromolecular Crowding." *Journal of General Physiology* 143, no. 5 (May 1,



2014): 543–557.

- Saad, Mohd Faizulamri Mohd, Abur Hamdi Usman, Sabri Mohamad, Muhd Najib, Abdul Kadir, Mohd Akil, Muhamed Ali, and Ahamad Asmadi Sakat. “The Variant Readings and Its Implication on Qur’anic Recitation of Different Muslim Society.” *Middle-East Journal of Scientific Research* 22, no. 12 (2014): 1815–1823.
- Sabouni, Farah, Shima Mahmoudi, Abbas Bahador, Babak Pourakbari, Reihaneh Hosseinpour Sadeghi, Mohammad Taghi Haghi Ashtiani, Bahram Nikmanesh, and Setareh Mamishi. “Virulence Factors of Staphylococcus Aureus Isolates in an Iranian Referral Children’s Hospital.” *Osong Public Health and Research Perspectives* 5, no. 2 (April 2014): 96–100.
- Salarvand, Shahin, and Yadollah Pournia. “Perception of Medical University Members From Nutritional Health in the Quran.” *Iranian Red Crescent Medical Journal* 16, no. 4 (April 5, 2013).
- Salonen, Heidi, Marjaana Lahtinen, Sanna Lappalainen, Nina Nevala, Luke D. Knibbs, Lidia Morawska, and Kari Reijula. “Physical Characteristics of the Indoor Environment That Affect Health and Wellbeing in Healthcare Facilities: A Review.” *Intelligent Buildings International* 5, no. 1 (January 2013): 3–25.
- Sano, Ryuhei, Yuichi Shinozaki, and Takeshi Ohta. “Sodium–Glucose Cotransporters: Functional Properties and Pharmaceutical Potential.” *Journal of Diabetes Investigation* 11, no. 4 (2020): 770–782.
- Sarkisova, Svetlana A., Shalaka R. Lotlikar, Manita Guragain, Ryan Kubat, John Cloud, Michael J. Franklin, and Marianna A. Patrauchan. “A *Pseudomonas Aeruginosa* EF-Hand Protein, EfhP (PA4107), Modulates Stress Responses and Virulence at High Calcium Concentration.” Edited by Holger Rohde. *PLoS ONE* 9, no. 6 (June 11, 2014): e98985.
- Sarvaiya, Niraj, and Vijay Kothari. “Effect of Audible Sound in Form of Music on Microbial Growth and Production of Certain Important Metabolites.” *Microbiology (Russian Federation)* 84, no. 2 (2015): 227–235.
- Schoner, Wilhelm, and Georgios Scheiner-Bobis. “Endogenous and Exogenous Cardiac Glycosides and Their Mechanisms of Action.” *American Journal of Cardiovascular Drugs* 7, no. 3 (2007): 173–189.
- Schuster, Martin, D. Joseph Sexton, Stephen P. Diggle, and E. Peter Greenberg. “Acyl-Homoserine Lactone Quorum Sensing: From Evolution to Application.” *Annual Review of Microbiology* 67, no. 1 (September 8, 2013): 43–63.

- Shagapov, V. Sh., and V. V. Sarapulova. "Reflection and Refraction of Acoustic Waves at the Interface between a Gas and a Disperse Systems." *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics* 56, no. 5 (September 7, 2015): 838–847.
- Shah, Abheelasha, Akansha Raval, and Vijay Kothari. "Sound Stimulation Can Influence Microbial Growth and Production of Certain Key Metabolites." *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences* 5, no. 4 (2016): 330–334.
- Shallcross, Laura J, Ellen Fragaszy, Anne M Johnson, and Andrew C Hayward. "The Role of the Panton-Valentine Leucocidin Toxin in Staphylococcal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis?" *The Lancet Infectious Diseases* 13, no. 1 (January 2013): 43–54.
- Shaobin, Gu, Ying Wu, Kewei Li, Shichang Li, Shengyun Ma, Qiannan Wang, and Rong Wang. "A Pilot Study of the Effect of Audible Sound on the Growth of Escherichia Coli." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 78, no. 2 (July 2010): 367–371.
- Shekha, Mudhir S., Abdullah O. Hassan, and Safin A. Othman. "Effects of Quran Listening and Music on Electroencephalogram Brain Waves." *Egypt. J. Exp. Biol. (Zool.)* 9, no. 1 (2013): 1–7.
- Shihab, M. Quraish. *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 14*. Jakarta: Lentera Hati, 2002.
- . *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 2*. Jakarta: Lentera Hati, 2002.
- . *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 6*. Jakarta: Lentera Hati, 2002.
- . *Tafsir Al Misbah : Pesan, Kesan, Dan Keserasian Al-Qur'an Vol 8*. Jakarta: Lentera Hati, 2002.
- Shore, Anna C., Angela S. Rossney, Orla M. Brennan, Peter M. Kinnevey, Hilary Humphreys, Derek J. Sullivan, Richard V. Goering, Ralf Ehricht, Stefan Monecke, and David C. Coleman. "Characterization of a Novel Arginine Catabolic Mobile Element (ACME) and Staphylococcal Chromosomal Cassette Mec Composite Island with Significant Homology to Staphylococcus Epidermidis ACME Type II in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Genotype." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55, no. 5 (May 2011): 1896–1905.
- Sidarta, Margareth, Luna Baruah, and Michaela Wenzel. "Roles of Bacterial Mechanosensitive Channels in Infection and Antibiotic Susceptibility." *Pharmaceuticals* 15, no. 7 (June 21, 2022): 770.
- Silversides, Jonathan A., Emma Lappin, and Andrew J. Ferguson. "Staphylococcal Toxic Shock Syndrome: Mechanisms and Management." *Current Infectious Disease Reports* 12, no. 5 (September 19, 2010): 392–400.

- Singh, Vipender, Gary B. Evans, Dirk H. Lenz, Jennifer M. Mason, Keith Clinch, Simon Mee, Gavin F. Painter, et al. "Femtomolar Transition State Analogue Inhibitors of 5'-Methylthioadenosine/S-Adenosylhomocysteine Nucleosidase from *Escherichia Coli*." *Journal of Biological Chemistry* 280, no. 18 (May 2005): 18265–18273.
- Siswanti, Gista Naruliya. "Eksistensi Dan Konsep Syifa' Dalam Tafsir Fakhruddin Al-Razi." *Al-Mada: Jurnal Agama, Sosial, dan Budaya* 2, no. 2 (2019): 1–16.
- Solis, Angel G., Piotr Bielecki, Holly R. Steach, Lokesh Sharma, Christian C. D. Harman, Sanguk Yun, Marcel R. de Zoete, et al. "Mechanosensation of Cyclical Force by PIEZO1 Is Essential for Innate Immunity." *Nature* 573, no. 7772 (September 5, 2019): 69–74.
- Song, Yan. "It Takes Two to Tango: The Dance of Cell Fate Specification." *Developmental Biology* 490, no. 7 (2022): 125.
- Song, Yuanquan, Dan Li, Olivia Farrelly, Leann Miles, Feng Li, Sung Eun Kim, Tsz Y. Lo, et al. "The Mechanosensitive Ion Channel Piezo Inhibits Axon Regeneration." *Neuron* 102, no. 2 (April 2019): 373–389.e6.
- Sousa, Daniela, Helena Carmo, Rita Roque Bravo, Félix Carvalho, Maria de Lourdes Bastos, Paula Guedes de Pinho, and Diana Dias da Silva. "Diet Aid or Aid to Die: An Update on 2,4-Dinitrophenol (2,4-DNP) Use as a Weight-Loss Product." *Archives of Toxicology* 94, no. 4 (2020): 1071–1083.
- Spaan, András N., Jos A. G. van Strijp, and Victor J. Torres. "Leukocidins: Staphylococcal Bi-Component Pore-Forming Toxins Find Their Receptors." *Nature Reviews Microbiology* 15, no. 7 (July 19, 2017): 435–447.
- Steinbacher, Stefan, Randal Bass, Pavel Strop, and Douglas C. Rees. "Structures of the Prokaryotic Mechanosensitive Channels MscL and MscS." 1–24, 2007.
- Stillwell, William. "Membrane Transport." In *An Introduction to Biological Membranes*, 423–451. Elsevier, 2016.
- Südhof, Thomas C., and James E. Rothman. "Membrane Fusion: Grappling with SNARE and SM Proteins." *Science* 323, no. 5913 (January 23, 2009): 474–477.
- Sun, Haoran. "Equilibrium Properties of *E. Coli* Lactose Permease Symport—A Random-Walk Model Approach." *PLoS ONE* 17, no. 2 February (2022): 1–21.
- Sun, Weijia, Shaopeng Chi, Yuheng Li, Shukuan Ling, Yingjun Tan, Youjia Xu, Fan Jiang, et al. "The Mechanosensitive Piezo1 Channel Is Required for Bone Formation." *eLife* 8 (July 10, 2019).

- Sun, Yu, Yifan Lu, Jason Saredy, Xianwei Wang, Charles Drummer IV, Ying Shao, Fatma Saaoud, et al. "ROS Systems Are a New Integrated Network for Sensing Homeostasis and Alarming Stresses in Organelle Metabolic Processes." *Redox Biology* 37 (October 2020): 101696.
- Surolia, Namita, and Avadheshia Surolia. "Triclosan Offers Protection against Blood Stages of Malaria by Inhibiting Enoyl-ACP Reductase of *Plasmodium Falciparum*." *Nature Medicine* 7, no. 2 (February 2001): 167–173.
- Sutioningsih, Suci, Sri Suniawati, Rumah Sakit, Mata Undaan, Universitas Nurul Jadid, and Universitas Nurul Jadid. "Pengaruh Terapi Meditasi ( Dzikir ) Terhadap Tingkat Stres Pada Lansia" 7 (2019).
- Swain, Sandip M., Joelle M.-J. Romac, Rafiq A. Shahid, Stephen J. Pandol, Wolfgang Liedtke, Steven R. Vigna, and Rodger A. Liddle. "TRPV4 Channel Opening Mediates Pressure-Induced Pancreatitis Initiated by Piezo1 Activation." *Journal of Clinical Investigation* 130, no. 5 (April 13, 2020): 2527–2541.
- Sya'roni, and Khusnul Khotimah. "Psikologi Islam : Terapi Ruqyah Dalam Pemulihan Kesehatan Mental." *Journal of Islamic Guidance and Counseling* 2, no. 1 (2018): 79–93.
- Syeda, Ruhma, Jie Xu, Adrienne E Dubin, Bertrand Coste, Jayanti Mathur, Truc Huynh, Jason Matzen, et al. "Chemical Activation of the Mechanotransduction Channel Piezo1." *eLife* 4 (May 22, 2015).
- Tabassum, Nafisa, Syed Abdullah, AKM Ashik, Afia Ibnat, Rahmatur Rob, Rabib Hasan, Faiqa Samrose, and Rashed Noor. "Genetic and Biochemical Aspects of Quorum Sensing in the Bacterial Lifestyle and Pathogenesis." *Life Research* 4, no. 2 (2021): 14.
- Tacconelli, E., and N. Magrini. "Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics." *World Health Organization* (2017).
- Tanaka, Mayumi, Tong Wang, Yoshikuni Onodera, Yoko Uchida, and Kenichi Sato. "Mechanism of Quinolone Resistance in *Staphylococcus Aureus*." *Journal of Infection and Chemotherapy* 6, no. 3 (2000): 131–139.
- Tang, Jiaowen, Qingyu Wu, Hongwei Hao, Yifang Chen, and Minsheng Wu. "Growth Inhibition of the Cyanobacterium *Spirulina (Arthrospira) Platensis* by 1.7 MHz Ultrasonic Irradiation." *Journal of Applied Phycology* 15, no. 1 (2003): 37–43.
- Teut, Michael, Florian Besch, Claudia M Witt, and Barbara Stöckigt. "Series Perceived Outcomes of Spiritual Healing : Results from a Prospective Case Series" 26 (2019): 265–275.

- Thomer, Lena, Olaf Schneewind, and Dominique Missiakas. "Pathogenesis of Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 11, no. 1 (May 23, 2016): 343–364.
- Thorens, Bernard, and Mike Mueckler. "Glucose Transporters in the 21st Century." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 298, no. 2 (February 2010): E141–E145.
- Tkachenko, Nikolay V., Zhong Ming Sun, and Alexander I. Boldyrev. "Record Low Ionization Potentials of Alkali Metal Complexes with Crown Ethers and Cryptands." *ChemPhysChem* 20, no. 16 (2019): 2060–2062.
- Tong, Steven Y. C., Joshua S. Davis, Emily Eichenberger, Thomas L. Holland, and Vance G. Fowler. "Staphylococcus Aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management." *Clinical Microbiology Reviews* 28, no. 3 (July 2015): 603–661.
- Traber, Katrina E., Elsie Lee, Sarah Benson, Rebecca Corrigan, Mariela Cantera, Bo Shopsin, and Richard P. Novick. "Agr Function in Clinical Staphylococcus Aureus Isolates." *Microbiology* 154, no. 8 (August 1, 2008): 2265–2274.
- Tumiran, Mohd Amzari, Siti Patonah Mohamad, Rohaida Mohd Saat, Mohd Yakub Zulkifli Mohd Yusoff, Noor Naemah Abdul Rahman, and Durriyyah Sharifah Hasan Adli. "Addressing Sleep Disorder of Autistic Children with Qur'anic Sound Therapy." *Health* 05, no. 08 (2013): 73–79.
- Turner, Nicholas A., Batu K. Sharma-Kuinkel, Stacey A. Maskarinec, Emily M. Eichenberger, Pratik P. Shah, Manuela Carugati, Thomas L. Holland, and Vance G. Fowler. "Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: An Overview of Basic and Clinical Research." *Nature Reviews Microbiology* 17, no. 4 (April 8, 2019): 203–218.
- Underhill, David M., and Adrian Ozinsky. "Phagocytosis of Microbes: Complexity in Action." *Annual Review of Immunology* 20, no. 1 (April 2002): 825–852.
- Velasco-Estevez, María, Sara O. Rolle, Myrthe Mampay, Kumlesh K. Dev, and Graham K. Sheridan. "Piezo1 Regulates Calcium Oscillations and Cytokine Release from Astrocytes." *Glia* 68, no. 1 (January 21, 2020): 145–160.
- Ventura C. "Fashioning Cellular Rhythms with Magnetic Energy and Sound Vibration: A New Perspective for Regenerative Medicine." *CellR4* 2, no. 2 (2014): e839.
- Ventura, C, D Gullà, M Graves, A Bergonzoni, R Tassinari, C Cavallini, J Von Stietencron, and Carlo Ventura. "Cell Melodies: When Sound Speaks to Stem Cells." *CellR4* 5, no. 2 (2017): 1–9.

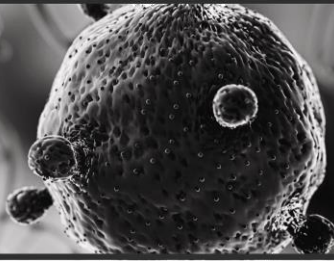
- Wall, Michelle, David Butler, Alicia El Haj, Josephine C. Bodle, Elizabeth G. Lobo, and Albert J. Banes. "Key Developments That Impacted the Field of Mechanobiology and Mechanotransduction." *Journal of Orthopaedic Research* (September 5, 2017).
- Wang, Xue, Marie C DeFrances, Yu Dai, Peter Padiaditakis, Carla Johnson, Aaron Bell, George K Michalopoulos, and Reza Zarnegar. "A Mechanism of Cell Survival." *Molecular Cell* 9, no. 2 (February 2002): 411–421.
- Wang, Yu, Guoqiang Cao, Deyu Xu, Liwen Fan, Xinyang Wu, Xiaomeng Ni, Shuxin Zhao, Ping Zheng, Jibin Sun, and Yanhe Ma. "A Novel Corynebacterium Glutamicum scpl/Scp -Glutamate Exporter." Edited by Claire Vieille. *Applied and Environmental Microbiology* 84, no. 6 (March 15, 2018).
- Wang, Zhemin, Xiaomin Wang, Ping Lu, Chunshan Ni, Yuezhou Li, and Stijn van der Veen. "Identification and Characterization of the Neisseria Gonorrhoeae MscS-Like Mechanosensitive Channel." Edited by Shelley M. Payne. *Infection and Immunity* 86, no. 6 (June 2018).
- Ward, Sarah K., Joseph A. Heintz, Ralph M. Albrecht, and Adel M. Talaat. "Single-Cell Elemental Analysis of Bacteria: Quantitative Analysis of Polyphosphates in Mycobacterium Tuberculosis." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2 (2012): 1–7.
- Wei, Jing kuan, Wen chao Wang, Rong wei Zhai, Yu hua Zhang, Shang chuan Yang, Joshua Rizak, Ling Li, et al. "Neurons Differentiated from Transplanted Stem Cells Respond Functionally to Acoustic Stimuli in the Awake Monkey Brain." *Cell Reports* 16, no. 4 (2016): 1016–1025.
- Wenzel, Michaela, Alina Iulia Chiriac, Andreas Otto, Dagmar Zweytick, Caroline May, Catherine Schumacher, Ronald Gust, et al. "Small Cationic Antimicrobial Peptides Delocalize Peripheral Membrane Proteins." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, no. 14 (April 8, 2014).
- Wenzel, Michaela, Christoph Helmut Rudi Senges, Jin Zhang, Selina Suleman, Michael Nguyen, Prashant Kumar, Alina Iulia Chiriac, et al. "Antimicrobial Peptides from the Aurein Family Form Ion-Selective Pores in Bacillus Subtilis." *ChemBioChem* 16, no. 7 (May 4, 2015): 1101–1108.
- Whiteley, Marvin, Stephen P Diggle, E Peter Greenberg, and E O Wilson. "Bacterial Quorum Sensing: The Progress and Promise of an Emerging Research Area Main Text Humans Have Provided Descriptions of the Natural History of Animals for Millennia. Apart from Basic Anatomy and Physiology, It Was Also Noted That a Number of Animal." *Nature* 551, no. 7680 (2017): 313–320.

- Williamson, David R., Kalyan K. Dewan, Tanmay Patel, Catherine M. Wastella, Gang Ning, and Girish S. Kirimanjeswara. "A Single Mechanosensitive Channel Protects *Francisella Tularensis* Subsp. *Holarctica* from Hypoosmotic Shock and Promotes Survival in the Aquatic Environment." Edited by Volker Müller. *Applied and Environmental Microbiology* 84, no. 5 (March 2018).
- Wilson, Edward O. *Sociobiology*. Harvard University Press, 2000.
- Wolfe, Cindy, Paul Pagano, Chris M. Pillar, Dean L. Shinabarger, and Ramiz A. Boulos. "Comparison of the in Vitro Antibacterial Activity of Ramizol, Fidaxomicin, Vancomycin, and Metronidazole against 100 Clinical Isolates of *Clostridium Difficile* by Broth Microdilution." *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 92, no. 3 (November 2018): 250–252.
- Wray, Robin, Irene Iscla, and Paul Blount. "Curcumin Activation of a Bacterial Mechanosensitive Channel Underlies Its Membrane Permeability and Adjuvant Properties." *PLoS Pathogens* 17, no. 12 (2021): 1–15.
- Wray, Robin, Irene Iscla, Ya Gao, Hua Li, Junmei Wang, and Paul Blount. "Dihydrostreptomycin Directly Binds to, Modulates, and Passes through the MscL Channel Pore." Edited by Carol V. Robinson. *PLOS Biology* 14, no. 6 (June 9, 2016): e1002473.
- Wray, Robin, Irene Iscla, Zoltan Kovacs, Junmei Wang, and Paul Blount. "Novel Compounds That Specifically Bind and Modulate MscL: Insights into Channel Gating Mechanisms." *The FASEB Journal* 33, no. 3 (March 25, 2019): 3180–3189.
- Wray, Robin, Junmei Wang, Irene Iscla, and Paul Blount. "Novel MscL Agonists That Allow Multiple Antibiotics Cytoplasmic Access Activate the Channel through a Common Binding Site." Edited by Peter J. Bond. *PLOS ONE* 15, no. 1 (January 24, 2020): e0228153.
- Wright, Ernest M. "Renal Na<sup>+</sup> -Glucose Cotransporters." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 280, no. 1 (January 1, 2001): F10–F18.
- Wu, Liang, and Yubin Luo. "Bacterial Quorum-Sensing Systems and Their Role in Intestinal Bacteria-Host Crosstalk." *Frontiers in Microbiology* 12 (January 28, 2021).
- Xie, Xiaoying, Yunwen Bao, Nengyong Ouyang, Xinlu Dai, Kunyi Pan, Baiji Chen, Yawen Deng, et al. "Molecular Epidemiology and Characteristic of Virulence Gene of Community-Acquired and Hospital-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Isolates in Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Guangzhou, Southern China." *BMC Infectious Diseases* 16, no. 1 (December 22, 2016): 339.

- Xiong, Wei, Nicolas Grillet, Heather M. Elledge, Thomas F.J. Wagner, Bo Zhao, Kenneth R. Johnson, Piotr Kazmierczak, and Ulrich Müller. "TMHS Is an Integral Component of the Mechanotransduction Machinery of Cochlear Hair Cells." *Cell* 151, no. 6 (December 2012): 1283–1295.
- Xiong, Xiaomin, Shijie Li, Ting-Li Han, Fanlin Zhou, Xiong Zhang, Mingyuan Tian, Li Tang, and Yu Li. "Study of Mitophagy and ATP-Related Metabolomics Based on  $\beta$ -Amyloid Levels in Alzheimer's Disease." *Experimental Cell Research* 396, no. 1 (November 2020): 112266.
- Yan, Huifang, Guy Helman, Swetha E. Murthy, Haoran Ji, Joanna Crawford, Thomas Kubisiak, Stephen J. Bent, et al. "Heterozygous Variants in the Mechanosensitive Ion Channel TMEM63A Result in Transient Hypomyelination during Infancy." *The American Journal of Human Genetics* 105, no. 5 (November 2019): 996–1004.
- Yang, Chao, Xiaohan Zhang, Yichen Guo, Fanjie Meng, Frederick Sachs, and Jun Guo. "Mechanical Dynamics in Live Cells and Fluorescence-Based Force/Tension Sensors." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1853, no. 8 (August 2015): 1889–1904.
- Yang, Jason H., Sarah N. Wright, Meagan Hamblin, Douglas McCloskey, Miguel A. Alcantar, Lars Schrübbers, Allison J. Lopatkin, et al. "A White-Box Machine Learning Approach for Revealing Antibiotic Mechanisms of Action." *Cell* 177, no. 6 (May 2019): 1649–1661.e9.
- Yates, George T., and Thomas Smotzer. "On the Lag Phase and Initial Decline of Microbial Growth Curves." *Journal of Theoretical Biology* 244, no. 3 (2007): 511–517.
- Yu, Dan, Liping Zhao, Ting Xue, and Baolin Sun. "Staphylococcus Aureus Autoinducer-2 Quorum Sensing Decreases Biofilm Formation in an IcaR-Dependent Manner." *BMC Microbiology* 12, no. 1 (December 5, 2012): 288.
- Yusuff, Wan Nur Sabrina Binti Wan Mohd, Wan Khairul Aiman Wan Mokhtar, Eusoff Amiruddin, Rosmalizawati Abd. Rashid, Mohd Faiz Hakimi Mat Idris, and Ahmad Zahid Salleh. "The Healer of All Diseases in Al-Quran: A Review." *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences* 9, no. 11 (November 13, 2019).
- Zeng, Wei-Zheng, Kara L. Marshall, Soohong Min, Ihab Daou, Mark W. Chapleau, Francois M. Abboud, Stephen D. Liberles, and Ardem Patapoutian. "PIEZOs Mediate Neuronal Sensing of Blood Pressure and the Baroreceptor Reflex." *Science* 362, no. 6413 (October 26, 2018): 464–467.



- Zhang, Yixiao, Csaba Daday, Ruo-Xu Gu, Charles D. Cox, Boris Martinac, Bert L. de Groot, and Thomas Walz. "Visualization of the Mechanosensitive Ion Channel MscS under Membrane Tension." *Nature* 590, no. 7846 (February 18, 2021): 509–514.
- Zhao, H. C., J. Wu, B. S. Xi, and B. C. Wang. "Effects of Sound-Wave Stimulation on the Secondary Structure of Plasma Membrane Protein of Tobacco Cells." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 25, no. 1 (2002): 29–32.
- Zhao, Hu Cheng, Jia Wu, Ling Zheng, Ting Zhu, Bao Shu Xi, Bochu Wang, Shaoxi Cai, and Wang Younian. "Effect of Sound Stimulation on Dendranthema Morifolium Callus Growth." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 29, no. 2–3 (2003): 143–147.
- Zhao, Yanna, Boyan Lv, Fengqi Sun, Jiafeng Liu, Yan Wang, Yuanyuan Gao, Feng Qi, Zengyi Chang, and Xinmiao Fu. "Rapid Freezing Enables Aminoglycosides To Eradicate Bacterial Persisters via Enhancing Mechanosensitive Channel MscL-Mediated Antibiotic Uptake." Edited by Carol A. Nacy. *mBio* 11, no. 1 (February 25, 2020).
- Zhivotovsky, Boris, and Sten Orrenius. "Calcium and Cell Death Mechanisms: A Perspective from the Cell Death Community." *Cell Calcium* 50, no. 3 (2011): 211–221.
- Zhou, Wenjing, Wulin Shan, Xiaoling Ma, Wenjiao Chang, Xin Zhou, Huaiwei Lu, and Yuanyuan Dai. "Molecular Characterization of Rifampicin-Resistant Staphylococcus Aureus Isolates in a Chinese Teaching Hospital from Anhui, China." *BMC Microbiology* 12, no. 1 (December 22, 2012): 240.
- Zhou, Yubin, Wei Yang, Michael Kirberger, Hsiau-Wei Lee, Gayatri Ayalasomayajula, and Jenny J. Yang. "Prediction of EF-Hand Calcium-Binding Proteins and Analysis of Bacterial EF-Hand Proteins." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 65, no. 3 (November 15, 2006): 643–655.
- Zubairin, Achmad. "Tafsir Hermeneutik Dan Fenomenologi Dalam Al-Quran." *Jurnal Ilmu Al- Qur'an dan Tafsir* 1, no. 1 (2022): 35–44.
- Zulkurnaini, Noor Ashikin, Ros Shilawani S. Abdul Kadir, Zunairah Hj Murat, and Roshakimah Mohd Isa. "The Comparison between Listening to Al-Quran and Listening to Classical Music on the Brainwave Signal for the Alpha Band." In *2012 Third International Conference on Intelligent Systems Modelling and Simulation*, 181–186. IEEE, 2012.



## GLOSARIUM

- Anabolisme* Membangun molekul kecil menjadi molekul kompleks yang dibutuhkan untuk fungsi tubuh dan membutuhkan energi. Proses *anabolisme* diperlukan untuk pemeliharaan, pertumbuhan, dan penyimpanan. Contoh proses *anabolisme* adalah pembentukan *polipeptida* dari *asam amino*, pembentukan *glikogen* dari *glukosa* dan pembentukan *trigliserida* dari *asam lemak*.
- Anaerob fakultatif* Bakteri yang masih dapat hidup pada kondisi ada sedikit oksigen.
- Anaerob obligat* Bakteri yang sama sekali tidak dapat tumbuh pada kondisi ada oksigen.
- Antibiotik Diklasifikasikan menjadi "spektrum sempit" atau "spektrum luas" tergantung pada kisaran jenis bakteri yang mereka pengaruhi. Antibiotik spektrum sempit efektif melawan sekelompok jenis bakteri tertentu, sedangkan antibiotik spektrum luas efektif melawan lebih banyak jenis bakteri.
- APPCR Singkatan dari *Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction* yang merupakan salah satu teknik analisis biologi molekuler yang digunakan untuk mengetahui variabilitas genetik dengan cepat dan akurat, sehingga tehnik ini dapat digunakan untuk mendeteksi polimorfisme DNA pada berbagai jenis organisme (bakteri, jamur, tumbuhan dan manusia). Tehnik ini memiliki keunggulan dibanding tehnik yang lain karena hanya menggunakan primer tunggal dan tidak dipengaruhi oleh kualitas DNA.
- Bakteremia Suatu keadaan yang menimbulkan berbagai gejala klinis yang diakibatkan oleh penyebaran bakteri di

- dalam sirkulasi darah. Dalam kondisi normal bakteri tidak ada di dalam sirkulasi darah.
- Bakteri *anaerob*** Bakteri yang dapat tumbuh dalam kondisi kekurangan atau tidak ada oksigen (O<sub>2</sub>). Keberadaan oksigen justru menyebabkan bakteri terhambat pertumbuhannya atau mengalami kematian.
- Bakteri *komensal*** Bakteri yang ada di dalam tubuh manusia yang terpapar lingkungan luar tetapi tidak bersifat merugikan dan juga bisa menguntungkan. Bakteri *komensal* dapat menggunakan makanan yang disediakan di lingkungan *internal* atau *eksternal* tubuh manusia tanpa merusak jaringan tubuh.
- Bakteri *oportunis*** biasanya bakteri *non patogen*, dapat bertindak sebagai *komensal* namun dapat menjadi *patogen* dalam keadaan tertentu, misal dalam kondisi penurunan sistem kekebalan tubuh dari inang, *mikrobioma* yang berubah, penghalang *integumen* yang rusak (seperti pada trauma tembus).
- Bakteriostatik*** Salah satu jenis antibiotik yang bersifat menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat sintesis protein, replikasi DNA, dan aspek lain dari metabolisme bakteri. Antibiotik dengan aktivitas *bakteriostatik* bekerja sama dengan sistem kekebalan inang untuk menghilangkan patogen.
- Bakterisidal*** Salah satu jenis antibiotik yang bersifat membunuh bakteri dan umumnya menghambat sintesis dinding sel pada bakteri.
- Darah** Terdiri dari sel darah dan plasma darah.
- Defosforilasi*** Penghilangan gugus *fosfat* dari molekul oleh *hidrolase*, terutama oleh *fosfatase*.
- Degeneratif** Penyakit yang diakibatkan oleh penurunan fungsi dari satu atau beberapa organ atau jaringan karena proses waktu atau penuaan. Penyakit ini bisa mengenai semua organ tubuh baik otak, jantung, ginjal, kulit dll. Salah satu contoh penyakit degeneratif pada otak yaitu penyakit *Dementia* atau kepikunan.
- Eksotoksin*** Racun yang disekresikan oleh bakteri, biasanya dihasilkan oleh bakteri *Gram positif* dan *Gram negatif*.
- ELISA reader** Alat *spektrofotometer* khusus yang digunakan untuk mengukur intensitas cahaya di seluruh

	bagian spektrum terhadap reaksi antigen dan antibodi dalam larutan melalui aktivitas enzim. ELISA <i>reader</i> menggunakan reagen <i>kolorimetri, fluorometrik, atau luminescent</i> yang mengukur konsentrasi senyawa dengan memberikan sinyal yang dapat dideteksi oleh <i>reader</i> , mirip dengan <i>spektrofotometer</i> yang biasa digunakan tetapi mampu memproses 96, 394, atau 1536 sampel dalam sekali baca.
<i>Endotoksin</i>	Racun dari bagian integral dinding sel bakteri dan terkait dengan LPS ( <i>lipopolisakarida</i> ), biasanya dihasilkan oleh bakteri <i>Gram negatif</i> .
EnvZ	<i>Histidin kinase</i> yang memiliki domain <i>osmosensori</i> sitoplasma sedangkan OmpR merupakan protein pengatur respons.
Eukariotik	Mempunyai membran inti dan organel sel seperti <i>mitokondria, aparatus golgi, lisosom</i> dan <i>retikulum endoplasma</i> Contoh sel <i>eukariotik</i> diantaranya sel jamur, tumbuhan, hewan dll.
<i>Fagosit</i>	Bagian dari sel darah putih yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Sel <i>fagosit</i> ini bekerja dengan cara <i>fagositosis</i> atau menelan patogen. Contohnya <i>neutrofil</i> dan <i>makrofag</i> .
<i>Flow cytometry</i>	Teknik berbasis laser yang digunakan untuk mendeteksi dan menganalisis karakteristik kimia dan fisik dari sel.
<i>Fosforilasi</i>	Penambahan gugus <i>fosfat</i> ke molekul oleh <i>protein kinase</i> .
Gram negatif	Bakteri yang memiliki dinding sel lebih tipis dan sedikit mengandung <i>peptidoglikan</i> lebih banyak mengandung <i>lipoprotein</i> sehingga sangat sedikit menyerap pewarnaan <i>Gram</i> dan mudah hilang dengan pembilasan alkohol. Contoh bakteri Gram negatif ialah bakteri <i>Escherichia Coli, Enterobacteriaceae, Salmonella sp, Shigella sp</i> .
Gram positif	Bakteri yang memiliki dinding sel lebih tebal dan banyak mengandung <i>peptidoglikan</i> , lebih banyak menyerap pewarnaan <i>Gram</i> . Contoh bakteri Gram positif ialah bakteri <i>Staphylococcus Aureus, Neisseria Gonorrhoeae, Vibrio Cholerae, dan Bacillus Subtilis</i> .
<i>Hemolisis</i>	Penghancuran sel darah merah yang menyebabkan pelepasan <i>hemoglobin</i> dari dalam sel darah merah

	<i>Hemolisis</i> juga didefinisikan sebagai <i>nekrosis eritrosit</i> .
<i>α-Hemolisis</i>	Penghancuran sel darah merah yang tidak lengkap sehingga menghasilkan perubahan warna hijau tua di sekitar koloni bakteri yang mencerminkan adanya <i>biliverdin</i> dan produk pemecahan <i>hemoglobin</i> lainnya.
<i>β-Hemolisis</i>	Penghancuran sel darah merah yang lengkap sehingga menyebabkan kerusakan total sel darah merah dan menghasilkan zona transparan di sekitar koloni bakteri.
<i>γ-Hemolisis</i>	tidak menyebabkan kerusakan sel darah merah yang terlihat di sekitar koloni bakteri.
<i>Hidrofilik</i>	Zat yang dapat bercampur dengan air sehingga dapat dilewati air, zat <i>hidrofilik</i> bersifat polar.
<i>Hidrofobik</i>	Zat yang tidak dapat bercampur dengan air sehingga menolak air, zat <i>hidrofobik</i> bersifat <i>nonpolar</i> . Senyawa <i>nonpolar</i> tidak dapat larut dalam pelarut <i>polar</i> namun senyawa <i>nonpolar</i> larut dalam pelarut <i>nonpolar</i> .
Hukum Ohm	Tegangan pada konduktor berbanding lurus dengan arus yang mengalir melaluinya dengan syarat semua kondisi fisik dan suhu tetap konstan. Persamaan Hukum Ohm adalah $V = IR$ , di mana $V$ adalah tegangan pada konduktor, $I$ adalah arus yang mengalir melalui konduktor dan $R$ adalah resistansi yang diberikan oleh konduktor terhadap aliran arus.
<i>Hydrolysis</i>	Setiap reaksi kimia di mana molekul air memutuskan satu atau lebih ikatan kimia. Biasanya dalam <i>hydrolysis</i> molekul air menempel pada dua bagian molekul. Satu molekul dalam suatu zat akan mendapatkan ion $H^+$ dan molekul lainnya menerima gugus $OH^-$ .
<i>Katabolisme</i>	Memecah molekul kompleks besar menjadi molekul yang lebih kecil dan melepaskan energi yang diperlukan untuk melakukan berbagai aktivitas. Contoh proses <i>katabolisme</i> adalah protein menjadi <i>asam amino</i> , <i>glikogen</i> terurai menjadi <i>glukosa</i> dan <i>trigliserida</i> terurai menjadi <i>asam lemak</i> .
Kongenital	Penyakit yang diakibatkan oleh suatu kondisi tidak normal yang terjadi pada masa perkembangan janin di dalam kehamilan yang dapat mempengaruhi fisik atau fungsi tubuh sehingga

- menyebabkan cacat lahir. Penyakit ini dipengaruhi beberapa faktor diantaranya faktor genetik dan faktor lingkungan. Contohnya penyakit kelainan kongenital diantaranya bibir sumbing, kelainan jantung bawaan dll.
- Ligant gate* Saluran yang dapat terbuka setelah terjadi ikatan *ligant* dan bersifat non spesifik misal pada *reseptor acetylcholin* dan *reseptor GABA (Gama Amino Butiric Acid)*.
- Liposom* Sistem vesikular yang memiliki berbagai komposisi dan ukuran diantaranya MLV (*Multi Lamellar Vesicle*) yang berukuran 0.1 – 10  $\mu\text{m}$  dan ULV (*Uni Lamellar Vesicle*) yang terdiri dari SUV (*Small Uni lamellar Vesicle*) yang berukuran 0,1  $\mu\text{m}$ , LUV (*Large Uni lamellar Vesicle*) yang berukuran 0,1 – 0,5  $\mu\text{m}$  dan GU (*Giant Uni lamellar Vesicle*) yang berukuran  $\geq 1 \mu\text{m}$ . Struktur komposit *liposom* terdiri dari *fosfolipid*. *Liposom* digunakan sebagai pembawa biokompatibel obat, peptida, protein, DNA plasmik, *oligonukleotida antisense* atau *ribozim*, untuk keperluan farmasi, kosmetik, dan biokimia.
- Media transport Terdiri dari *liposom* atau *fosfolipid bilayer*, digunakan untuk membawa zat yang sulit untuk menembus membran sel biasanya zat yang memiliki sifat *hidrofilik* yang tinggi. Seperti kita ketahui bahwa membran sel bersifat *hidrofobik*, untuk itu dibutuhkan media transport agar mudah menembus membran sel yang memiliki kelarutan yang sama.
- Membran Bahan atau jaringan yang bertindak sebagai penghalang atau pembatas antara dua daerah. Membran dapat diklasifikasikan sebagai *impermeabel*, *permeabel* dan *semipermeabel*. Membran *permeabel* memungkinkan semua zat melewati membran. Membran *semipermeabel* memungkinkan beberapa zat melewati membran. Membran *impermeabel* menghalangi pergerakan semua zat.
- Metabolisme* Reaksi biokimia yang terlibat dalam mempertahankan kondisi hidup sel suatu organisme. Semua organisme hidup membutuhkan energi untuk berbagai proses penting. Proses metabolisme juga membantu dalam pertumbuhan,

	reproduksi dan mempertahankan struktur organisme hidup. Organisme merespons lingkungan sekitarnya karena aktivitas metabolisme. <i>Metabolisme</i> berdasarkan fungsinya dibagi menjadi <i>katabolisme</i> dan <i>anabolisme</i> .
MRSA	Singkatan dari <i>Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus</i> yang merupakan jenis bakteri <i>Staphylococcus Aureus</i> yang resisten terhadap antibiotik $\beta$ - <i>lactam</i> , terutama <i>methicillin</i> . Sifat resistensi MRSA terhadap <i>methicillin</i> disebabkan oleh adanya kompleks SCCmec ( <i>Staphylococcal Cassette Chromosome mec</i> ) yang mengandung gen penyandi protein penyebab resistensi.
NA	Media pertumbuhan kuman yang berbentuk padat karena ada penambahan agar. NA biasanya ditempatkan dalam cawan petri. Komposisi NA terdiri dari ekstrak daging/ekstrak jamur, <i>peptone</i> , dan agar.
NB	Media pertumbuhan kuman yang berbentuk cair karena tidak ada penambahan agar. NB biasanya ditempatkan dalam tabung. Komposisi NB terdiri dari ekstrak daging/ekstrak jamur dan <i>peptone</i> .
OmpR	Sistem pengaturan pada <i>Escherichia Coli</i> yang berfungsi sebagai <i>osmoregulasi</i> dalam merespon perubahan <i>osmolaritas</i> lingkungan dengan mengatur ekspresi <i>porin</i> membran luar OmpF dan OmpC.
<i>Peptidoglikan</i>	Komponen utama dinding sel bakteri yang bersifat kaku dan bertanggungjawab untuk menjaga integritas sel serta menentukan bentuknya. <i>Peptidoglikan</i> adalah polisakarida yang terdiri dari dua gula turunan yaitu <i>asam-N-asetil glukosamin</i> serta <i>asam N-asetilmuramat</i> yang dihubungkan ikatan $\beta$ -1,4, dan sebuah rantai peptida pendek yang terdiri dari <i>asam amino l-alanin, d-alanin, d-asam glutamat, dan l-lisin atau asam DAP (Di Amino Pimelik)</i> .
Plasma darah	Berisi cairan darah yang mengandung nutrisi ( <i>glukosa, asam amino</i> ), sisa metabolisme ( <i>ureum, kreatinin</i> ), elektrolit (K, Na, Cl), hormon dll.
<i>Prokariotik</i>	Tidak mempunyai membran inti dan organel sel seperti <i>mitokondria, aparatus golgi, lisosom</i> dan <i>retikulum endoplasma</i> Contoh sel <i>prokariotik</i>

diantaranya sel bakteri, plankton, ganggang biru dll.

ProP	Protein membran bakteri yang merupakan anggota dari superfamili fasilitator utama. ProP berfungsi sebagai transporter <i>osmosensori</i> dan <i>osmoregulasi</i> dalam merespon perubahan tekanan osmotik dengan mengimpor zat terlarut yang kompatibel seperti <i>prolin</i> atau <i>glisin betaine</i> . Aktivitas ProP meningkat dengan tekanan osmotik dalam sel dan <i>proteoliposom</i> .
<i>Proteomik</i>	Studi tentang rangkaian protein yang dihasilkan oleh organisme tertentu.
RPMI 1640	Media pertumbuhan kultur sel yang terdiri dari glukosa, garam, <i>asam amino</i> dan vitamin. RPMI 1640 merupakan modifikasi dari media McCoy 5A atau RPMI 1630 yang awalnya diformulasikan untuk mendukung sel – sel <i>limfoblastoid</i> dalam kultur suspensi.
Sel darah	Terdiri dari sel darah merah ( <i>eritrosit</i> ), sel darah putih ( <i>leukosit</i> ) dan trombosit ( <i>platelet</i> ). Sel darah putih terdiri dari sel granulosit ( <i>neutrofil</i> , <i>basofil</i> , <i>eosinofil</i> ) dan sel agranulosit ( <i>limfosit</i> , <i>monosit</i> , <i>macrophage</i> ).
Sel HeLa	Berasal dari nama pasien Henrietta Lacks, seorang wanita kulit hitam dan ibu dari lima anak yang menderita penyakit kanker <i>serviks</i> . Seorang dokter yang bernama George Gey mengumpulkan dan mempelajari sampel biopsi pasien kanker <i>serviks</i> pada beberapa pasien di beberapa rumah sakit dan beliau menemukan sel kanker Henrietta Lack dapat terus berkembang biak di laboratorium tidak seperti sel pasien lain yang mati dengan cepat. Hal ini membuat para ilmuwan menyebut sel HeLa sebagai <i>cell line</i> "abadi" pertama dari sel manusia.
<i>Spektrofotometer</i>	Alat yang digunakan untuk mengukur absorbansi atau serapan cahaya dengan cara melewatkan cahaya dengan panjang gelombang tertentu pada suatu objek kaca atau kuarsa yang disebut kuvet. Sebagian dari cahaya tersebut akan diserap dan sisanya akan dilewatkan. Nilai absorbansi dari cahaya yang diserap sebanding dengan konsentrasi larutan di dalam kuvet. Sumber cahaya yang digunakan adalah sinar ultraviolet.



Toxin bakteri	Racun yang diproduksi oleh bakteri yang menyebabkan efek negatif pada sel inang.
<i>Transkriptomik</i>	Studi tentang rangkaian mRNA yang disintesis oleh organisme tertentu.
TSA	Media pertumbuhan kuman yang non selektif berbentuk padat yang biasa digunakan untuk <i>kulvitasi</i> dan <i>isolasi</i> bakteri baik <i>Gram positif</i> maupun <i>Gram negatif</i> , bakteri <i>aerob</i> maupun <i>anaerob</i> yang memiliki sifat pertumbuhan baik <i>fastidius</i> /pertumbuhan lambat dan <i>non fastidius</i> /pertumbuhan cepat. Komposisi TSA terdiri dari <i>Casein Peptone</i> , <i>Soya Peptone</i> , <i>Natrium Klorida</i> dan agar.
Uji <i>DNase</i>	Digunakan untuk mengetahui kemampuan organisme dalam meng <i>hidrolisis</i> DNA dan menggunakannya sebagai sumber karbon dan energi untuk pertumbuhan. DNase merupakan enzim yang meng <i>hidrolisis</i> DNA dan melepaskan <i>nukleotida</i> bebas dan <i>fosfat</i> . DNase yang diproduksi oleh bakteri adalah endonuklease ekstraseluler yang dapat membelah DNA dan menghasilkan <i>oligonukleotida</i> konsentrasi tinggi. Terdapat beberapa pewarnaan untuk mendeteksi adanya DNase yaitu dengan TBO ( <i>Toluidine Blue O</i> ) atau <i>methyl green</i> . Pewarnaan dengan TBO, positif bila menghasilkan warna merah muda cerah yang terbentuk dari suatu kompleks dengan DNA, dimana terjadinya perubahan struktur ketika DNA di <i>hidrolisis</i> . Sedangkan pewarnaan dengan menggunakan <i>methyl green</i> , positif bila menghasilkan lingkaran bening sekitar koloni akibat dari terpolimerisasinya DNA dengan membentuk kompleks dengan <i>methyl green</i> pada pH 7,3.
Uji <i>katalase</i>	Digunakan untuk mengetahui mampu atau tidaknya bakteri dalam memproduksi enzim <i>katalase</i> . Hasil uji katalase positif ditunjukkan dengan adanya gelembung udara setelah bakteri ditetesi larutan H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3% ( <i>katalase</i> +).
Uji <i>koagulase</i>	Digunakan untuk mengidentifikasi bakteri yang memiliki kemampuan melakukan <i>koagulasi</i> /penggumpalan terhadap cairan plasma dengan aktifitas enzim <i>koagulase</i> yang dihasilkan bakteri tersebut. <i>Koagulase</i> adalah protein yang dapat menggumpalkan plasma dengan membentuk suatu <i>esterase</i> yang dapat mengaktivasi <i>protrombin</i>

menjadi *trombin*. Uji *koagulase* dilakukan dengan 2 metode yaitu uji slide dan uji tabung. Uji slide dengan meneteskan aquadest atau NaCl fisiologis steril diletakkan pada kaca benda, kemudian disuspensikan dan diberi setetes plasma dan dicampurkan. Reaksi positif terjadi apabila terbentuk *presipitat granuler*, sedangkan uji tabung dengan cara memasukkan 200  $\mu$ l plasma ke dalam tabung reaksi steril kemudian ebanyak 3 – 4 koloni biakan bakteri ditambahkan ke dalam tabung reaksi kemudian dicampurkan. Selanjutnya tabung dimasukkan ke dalam inkubator pada suhu 37 C selama 18 sampai 24 jam. Reaksi positif akan terjadi apabila terbentuk clot atau jelly dan ketika tabung dimiringkan jelly tetap berada di dasar tabung.

#### Uji MTT

Digunakan untuk mengukur aktivitas metabolisme seluler sebagai indikator viabilitas sel, proliferasi, dan sitotoksitas. Uji kolorimetri ini didasarkan pada reduksi garam *tetrazolium* kuning (*3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide* atau MTT) menjadi kristal *formazan* ungu oleh sel yang aktif secara metabolik. Sel-sel yang hidup mengandung enzim *oksidoreduktase* yang bergantung pada  $NADP^+/NADPH$  (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) yang mereduksi MTT menjadi *formazan*. Kristal *formazan* yang tidak larut, dilarutkan menggunakan larutan solubilisasi dan larutan berwarna untuk dihitung dengan mengukur absorbansi pada 500 – 600 nanometer menggunakan *spektrofotometer*. Semakin gelap larutannya, semakin besar jumlah sel yang aktif secara metabolik.

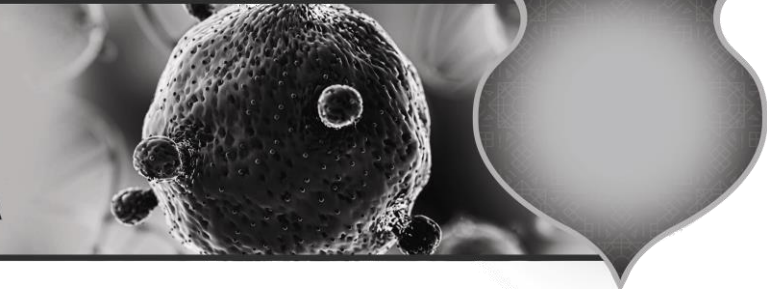
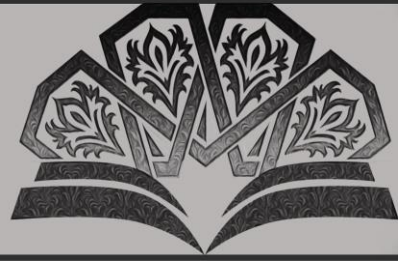
#### Uji *novobiocin*

Uji sensitifitas antibiotik *novobiocin*. Bakteri ditanam pada media MHA (*Mueller Hinton Agar*) kemudian diletakkan disc *novobiocin* 5  $\mu$ g diatas media MHA, diinkubasi pada suhu 37oC selama 24 jam. Adanya daerah bening disekitar disk menunjukkan hasil positif.

#### Uji *oksidase*

Digunakan untuk mengidentifikasi bakteri yang memiliki kemampuan melakukan proses oksidase. *Oksidase* merupakan enzim yang dapat melakukan katalis reaksi *oksidasi reduksi* yang melibatkan oksigen sebagai penerima elektron. Uji ini dilakukan menggunakan kertas *oksidase strip* yang dioleskan pada bakteri dalam cawan, hasil

	positif ditandai dengan munculnya warna ungu, sedangkan hasil negatif ditandai dengan munculnya warna merah muda.
Virulensi	Suatu kemampuan dari mikroorganisme patogen yang dapat menyebabkan kerusakan pada inang.
<i>Voltage gate</i>	Saluran yang dapat terbuka sebagai respon dari perbedaan tegangan di membran sel dan bersifat spesifik.
Zona hambat	Daerah bening di sekeliling disk cakram dari media pertumbuhan bakteri uji yang tidak ditumbuhi bakteri. Lebar diameter zona hambat diukur dengan mistar ukur.



## INDEKS

### A

*absorbansi*, 102, 239, 241  
Aggio, 33, 44, 199  
AHL, 180, 181, 182, 184, 186,  
187, 188, 189, 190, 207, 217  
AI, 181, 182, 183, 186, 197, 209,  
222  
AIP, 20, 181, 182, 184, 186, 191  
Aisyah, 53, 84, 85  
Al Misbah, 59, 79, 80, 81, 82, 225  
al Qarafi, 84  
Algieri, 34, 48, 200  
Ali Mehrafsar, 34, 93  
*amfipatik*, 146, 158, 159  
*aminoglikosida*, 20, 22, 151, 152,  
175  
*ampisilin*, 154, 158  
antibiotik, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 20,  
21, 22, 23, 25, 40, 43, 47, 124,  
126, 127, 140, 150, 151, 153,  
154, 155, 156, 157, 172, 175,  
180, 181, 185, 186, 187, 188,  
189, 190, 191, 233, 234, 238,  
241  
*apoptosis*, 46, 94, 126, 138, 139,  
174, 178  
*Aquaporin*, 112  
Arthrospira Platensis, 42, 195  
*asam amino*, 16, 93, 95, 96, 104,  
127, 133, 135, 142, 144, 149,  
151, 153, 155, 188, 233, 236,  
238, 239

*asam nukleat*, 104, 133, 135  
ATCC, 40, 126, 189, 193, 204  
ATP, 102, 107, 109, 113, 114,  
115, 116, 120, 122, 124, 125,  
128, 129, 136, 144, 171, 230  
ATPase, 114, 115, 116, 117, 169,  
171, 205  
autofagosom, 126, 178  
autoinduser, 184  
*autophagy*, 126, 178

### B

*Bacillus Subtilis*, 41, 121, 122,  
144, 153, 154, 155, 160, 168,  
169, 172, 195, 229, 235  
BCL2L12, 34, 93, 219  
beta laktam, 15, 20  
*biofilm*, 12, 147, 181, 184, 187,  
189, 190  
*blebbing*, 135, 178  
Bukhari, 2, 3, 4, 73, 74, 77, 78,  
86, 204

### C

Ca<sup>2+</sup> *ekstraseluler*, 134, 168, 169,  
172, 174, 175  
Ca<sup>2+</sup> *intraseluler*, 134, 169, 171,  
175, 178  
CaBP, 168, 171  
*cadherin*, 19, 165  
Caenorhabditis Elegans, 157, 162,  
190, 202

Calcium activated potassium channel, 108, 109  
 CA-MRSA, 15, 17, 19  
*Candida*, 43, 131, 132, 183, 222  
 cFDA, 39, 193  
 CFU, 38, 40, 41  
*Chromobacterium Violaceum*, 43, 44, 47, 195  
 Ciprofloxacin, 41  
 Cisplatin, 94, 220  
 Clindamycin, 23, 199  
*Clostridium Difficile*, 157, 223, 229  
*Corynebacterium Glutamicum*, 153, 154, 155, 211, 228  
*Cyanobacterium*, 42, 168, 172, 195, 227

## D

De Silva, 39, 40, 193, 194, 218  
*depolarisasi*, 165, 166, 170  
*diferensiasi sel*, 126, 161, 167  
*difusi pasif*, 102, 104, 106, 107, 154  
 difusi transmembran, 103  
 Dihydrostreptomycin, 140, 151, 230  
 DNA, 13, 21, 22, 82, 102, 125, 170, 178, 180, 193, 220, 233, 234, 237, 240  
 DnaK, 169  
 DNP, 128, 129, 226  
*droplet*, 4, 77, 136

## E

E. Joyce, 31, 41, 42, 195  
*eksoenzim*, 180, 182  
 eksosistosis, 135, 137  
 eksotoksin, 16, 17  
*ekstraseluler*, 110, 120, 136, 143, 169, 174, 175, 179, 180, 181, 184, 186, 189, 191, 240  
*elastase*, 185, 187  
 enterotoksin, 20, 185  
*eritrosit*, 10, 16, 17, 114, 236, 239  
 Erythromycin, 41

*Escherichia Coli*, 31, 36, 37, 38, 39, 118, 119, 140, 141, 142, 143, 144, 148, 150, 154, 155, 158, 159, 160, 168, 169, 170, 171, 172, 188, 189, 193, 194, 202, 203, 216, 217, 225, 235, 238  
*eukariotik*, 18, 43, 47, 167, 168, 169, 170, 183, 188, 195, 235

## F

*fagositosis*, 10, 135, 136, 150, 155, 235  
*fagosom*, 23, 137, 155  
 Faraday, 111, 119  
*fase diam*, 96, 142, 170  
 fase kematian, 96, 97  
 fase stasioner, 96  
*flow cytometry*, 39, 94, 193  
 fosforilasi, 45, 116, 120, 121, 128, 172  
 frekuensi, 6, 7, 25, 28, 29, 30, 31, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 55, 91, 93, 109, 149, 164, 176, 193, 194, 195, 197  
*fruktosa*, 120, 121, 122, 169

## G

*Gap junction*, 133, 134, 135  
 Gelombang suara, 6, 26, 27, 30, 35, 196  
*gentamisin*, 22, 154, 192  
*glikosida*, 115  
*glukosa*, 16, 43, 93, 95, 104, 106, 107, 111, 114, 117, 120, 121, 140, 149, 233, 236, 238, 239  
 GLUT, 106, 107, 108, 204  
*glutamat*, 140, 141, 151, 153, 154, 155, 166, 238  
 gradien, 18, 100, 101, 104, 110, 111, 112, 113, 114, 117, 118, 119, 122, 127, 128, 130, 138, 140, 171  
 Gram negatif, 16, 38, 39, 107, 143, 168, 170, 181, 183, 184, 185, 191, 197, 234, 235, 240

Gram positif, 9, 11, 12, 16, 38,  
39, 107, 144, 159, 170, 181,  
182, 183, 184, 185, 191, 193,  
234, 235, 240  
GsMTx, 159, 175  
Gu Shaobina, 36, 194

**H**

HA-MRSA, 14, 15  
hemolisin, 10, 15, 20  
hemolisis, 10, 101  
*hidrasi*, 103  
*hiperosmotik*, 141, 150, 162  
*hiposmotik*, 141, 142, 147, 148  
Hirasawa, 154, 211  
*hydrolysis*, 116, 120, 191

**I**

Ibnu al-Ašir, 84  
Ibnu Majah, 85  
Ibnu Qayyim, 87  
Ibnu Taimiyyah, 70  
*influx*, 170, 171, 174  
*infra sound*, 6, 25, 31, 40, 194  
*inhibitor*, 154, 156, 157, 159,  
186  
inkubator, 36, 37, 38, 41, 42, 93,  
196, 241  
inkubator goyang, 36, 37, 38, 41,  
42  
intensitas, 26, 30, 38, 40, 41, 42,  
43, 44, 45, 46, 47, 48, 93, 193,  
195, 196, 234  
Interferensi, 26, 28  
*intraseluler*, 39, 109, 120, 134,  
137, 140, 154, 156, 167, 168,  
169, 170, 174, 175, 178, 190,  
193  
*ionophore*, 122, 127, 128, 130,  
131  
Irfan Ayan, 40, 41, 193

**J**

Jiao Li, 39, 193, 217  
Jiaowen Tang, 42, 195  
Joanna Cho Lee Ying, 38

**K**

K<sup>+</sup>, 108, 110, 111, 112, 113, 114,  
115, 116, 117, 123, 127, 130,  
131, 140, 141, 143, 144, 161,  
168, 170, 197  
*kalium*, 104, 108, 109, 110, 128,  
143, 150, 151  
*kalsium*, 96, 104, 109, 114, 115,  
125, 166, 167, 168, 172, 173,  
175, 179  
karbohidrat, 97, 121, 168, 172  
*kation*, 110, 128, 130, 155, 169,  
170, 172  
Kitab tafsir Ibnu Qoyyim, 69  
kitab tafsir *Jamī' al-Bayan*, 68, 71,  
73, 74, 76  
Kitab Tafsir Kementerian Agama  
Republik Indonesia, 69  
*koklea*, 163, 164, 165, 166  
konduktansi, 142, 143, 166, 170  
konduktor, 25, 29, 32, 143, 236  
*konjugasi*, 180, 181, 184  
*kuinolon*, 168, 190  
kultur, 7, 31, 36, 38, 42, 45, 46,  
93, 95, 96, 153, 239  
Kumeta, 34, 44, 45, 216

**L**

*Lactobacillus Plantarum*, 47, 189,  
217  
*laktosa*, 118, 119  
Levofloxacin, 41  
*lipid bilayer*, 99, 100, 108, 127,  
146, 160  
*liposom*, 100, 102, 142, 237  
*lisosom*, 43, 136, 137, 178, 235,  
238

**M**

*makrofas*, 17, 137, 138, 149,  
155, 235  
*makromolekul*, 112, 135, 136  
*mamalia*, 34, 107, 108, 125, 160,  
162, 163  
*manitol*, 11, 120, 121, 122  
Mansouri, 7, 32, 92, 218

*mekanosensitive*, 35, 139, 141,  
143, 144, 146, 148, 150, 151,  
152, 153, 155, 156, 157, 158,  
159, 160, 161, 162, 163, 170  
membran basilar, 164  
membran integral, 106, 121, 139  
*Methicillin*, 6, 9, 15, 16, 17, 20,  
21, 22, 23, 199, 202, 206, 211,  
217, 218, 221, 225, 228, 230,  
238  
*migrasi*, 46, 93, 133, 161, 174  
mikroorganisme, 9, 10, 12, 13,  
17, 42, 46, 127, 136, 140, 143,  
195, 242  
*miosit*, 109, 110  
Mitchell, 120  
*mitokondria*, 43, 114, 124, 125,  
126, 127, 128, 129, 169, 235,  
238  
*mitophagy*, 124, 125, 126  
*mcdulator*, 145, 156, 157  
*motilitas*, 172, 181, 184, 190  
MRSA, 6, 9, 13, 14, 15, 20, 21,  
22, 23, 202, 218, 238  
MSC, 139, 140, 142, 143, 144,  
151, 153, 156, 157, 173, 176,  
196  
MscK, 143, 148, 159  
MscL, 139, 140, 142, 143, 144,  
145, 147, 151, 152, 153, 156,  
157, 158, 159, 160, 170, 197,  
202, 212, 215, 220, 221, 226,  
230, 232  
MscS, 139, 142, 143, 144, 145,  
146, 147, 148, 149, 152, 154,  
157, 158, 159, 170, 202, 221,  
223, 226, 229, 231  
Muhammad, 1, 25, 26, 28, 30,  
52, 55, 56, 57, 58, 60, 64, 65,  
68, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 79,  
80, 84, 85, 90, 200, 201, 202,  
204, 210, 212, 220  
musik *Ahīr Bhairav*, 46, 195  
musik klasik *Hindustani*, 46, 195  
musik *Pīloo*, 46, 195  
*Mycobacterium Tuberculosis*, 124,  
144, 170, 229

## N

NA, 37, 38, 238  
Na<sup>+</sup>, 99, 110, 112, 113, 114, 115,  
116, 117, 127, 130, 144, 168,  
170, 197  
nada sinus, 36, 45  
*natrium*, 104, 114, 115  
*Natrium Klorida*, 11, 36, 39, 194,  
240  
NB, 38, 41, 43, 238  
*neuron*, 92, 109, 110, 166  
*neutrofil*, 16, 17, 137, 155, 235,  
239  
Niral Sarvaiya, 42, 43, 215  
*Nistatin*, 123, 131  
*nukleotida*, 13, 133, 135, 240

## O

oksidoreduktase, 190, 241  
OSCA, 160, 162, 220  
osilasi, 28, 29  
*osmolaritas*, 139, 140, 141, 148,  
149, 150, 153, 155, 238  
*Osmolit*, 139, 145  
osmoregulasi, 150, 163, 238, 239  
*osmotik*, 36, 101, 140, 142, 143,  
148, 149, 150, 151, 154, 155,  
172, 174, 194, 239

## P

*patch-clamp*, 142, 152, 157, 159,  
160  
FBP, 14, 21  
PC, 93  
PCR, 93  
Pemantulan, 27, 28  
Pembiasan, 26, 27  
*Penisilin*, 14, 20, 40  
*peptida*, 23, 102, 127, 141, 153,  
155, 156, 159, 175, 180, 237,  
238  
*peptidoglikan*, 11, 21, 140, 235  
*pepton*, 37, 38, 238  
Permeabilitas, 98, 100  
Piezo1, 160, 161, 173, 174, 175,  
176, 177, 203, 205, 207, 214,  
217, 222, 226, 227, 228

- pinositosis, 135, 136  
*plasmid*, 20, 22, 143, 181  
*polar*, 98, 104, 236  
 potensial listrik, 111, 119  
*prokariotik*, 42, 43, 47, 171, 195, 238  
*proliferasi*, 34, 93, 174, 241  
*prolin*, 140, 150, 239  
 proteolitik, 125, 189  
*Pseudomonas Aeruginosa*, 31, 150, 168, 169, 172, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 197, 199, 201, 202, 205, 207, 208, 209, 211, 214, 215, 221, 222, 224  
 puisi arab, 94, 196  
*pyocyanin*, 185, 187, 189, 190, 191
- Q**
- QQ, 185, 186, 187  
 QS, 71, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 197
- R**
- rarefaction, 26, 35  
 Refleksi, 26, 27  
*resistensi*, 6, 7, 9, 14, 15, 20, 21, 22, 23, 25, 41, 141, 150, 157, 181, 188, 238  
 Resonansi, 29, 30  
 retikulum endoplasma, 43, 132, 169, 174, 235, 238  
 Roihatul Mutiah, 93, 94  
 Rosyafirah Hashim, 7, 32, 94  
*Ruqyah*, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 199, 200, 208, 212, 227
- S**
- Saccharomyces Cerevisiae, 43, 44, 47  
*Salmonella Typhimurium*, 39, 40, 148, 149, 155, 156, 193, 194, 204, 218  
 Saprophyticus, 12, 155  
 sel darah putih, 16, 17, 18, 235, 239  
 sel *epitel*, 17, 188  
 sel *fagosit*, 12, 17  
 sel HeLa, 93, 239  
 sel kanker, 33, 46, 93, 239  
 sel *kondrosit*, 94, 163  
*selobiosa*, 120, 121, 122  
 semipermeabel, 98, 101, 237  
*Serratia Marcescens*, 43, 47, 195, 197, 215  
 Shah, 46, 47, 63, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 195, 196, 212, 224, 228  
 Shaobin, 7, 37, 194, 209, 224  
 Shaobin Gu, 37, 194  
 Shekha, 91, 92, 225  
*sintase*, 128, 180, 181  
 sinyal akustik, 163, 164  
*sitokin*, 18, 125  
*sitoplasma*, 11, 44, 121, 133, 137, 138, 140, 142, 144, 145, 149, 150, 158, 159, 170, 174, 175, 193, 235  
*sitotoksitas*, 178, 241  
 Souvik Banerjee, 37, 38, 194  
 spiritualitas, 88, 91  
*Spirulina*, 42, 195, 227  
 Staphylococcus, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 31, 38, 39, 40, 41, 43, 140, 141, 147, 148, 153, 155, 157, 158, 180, 182, 185, 191, 192, 193, 195, 196, 197, 199, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 214, 217, 218, 220, 221, 223, 225, 227, 228, 230, 231, 232, 235, 238  
 Staphylococcus Epidermidis, 10, 11, 12, 19, 31, 225  
 stereosilia, 164, 167  
 Streptococcus Pyogenes, 43, 195  
 sublancin, 153  
*sukrosa*, 120, 140, 149  
 Syaikh Misyari Rasyid, 93  
 Syekh Abdul Basit, 93  
 syok hipoosmotik, 142



**T**

transporter glukosa, 120  
 TREK, 109, 161  
 TRP, 160, 162, 163, 204  
 TRPV4, 163, 175, 223, 227  
 TSST, 16, 18, 20  
 Tumiran, 33, 34, 228

**U**

Uji *DNase*, 13, 240  
 Uji *katalase*, 12, 240  
 uji kepekaan, 41  
 Uji *koagulase*, 12, 240  
 Uji MTT, 241  
 Uji *novobiocin*, 13, 241  
 Uji *oksidase*, 12, 241  
*ultra sound*, 6, 25, 31, 38, 40, 42,  
 193, 194, 195  
*Uniport*, 113, 114  
*urogenital*, 149, 155

**V**

*vankomisin*, 20, 21, 22

*Vibrio Fischeri*, 180, 187  
*virulensi*, 11, 15, 16, 18, 20, 148,  
 150, 155, 156, 167, 172, 184,  
 185, 186, 187, 188, 190, 191  
*Virulensi*, 9, 16, 242  
*Voltage gate*, 110, 242  
 VRSA, 9, 21

**W**

WHO, 14, 92  
 William Hewson, 101

**X**

*Xanthomonas Campestris*, 47  
 Xinyu Liao, 38, 39, 193

**Z**

zebrafish, 162  
 Zhao, 43, 44, 152, 207, 213, 228,  
 230, 231, 232  
 Zhou, 23, 171, 207, 217, 230,  
 232  
 Zona hambat, 242



## TENTANG PENULIS

Nama: **DR. dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A, Ph.D**  
Alamat: Jl. Lapangan Merah No. 124, Pondok Aren,  
Tangerang Selatan, Banten.  
Status: Menikah dengan 4 anak



### Riwayat Pendidikan

- Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (UNDIP)
- Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (UNDIP)
- Magister Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (UI) jurusan Biomedik.
- Magister Fakultas Farmasi Universitas Indonesia (UI) jurusan Herbal (sedang berjalan.)
- Magister Fakultas Ilmu – Ilmu Kesehatan Universitas Esa Unggul (UEU) jurusan Magister Administrasi Rumah Sakit. (sedang berjalan.)
- Magister Pasca Sarjana Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatulloh jurusan Pengkajian Islam konsentrasi Agama dan Kedokteran
- Philosophy of Doctor Educational Management
- Doktor Pasca Sarjana Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatulloh jurusan Pengkajian Islam konsentrasi Agama dan Kedokteran

### Riwayat Pekerjaan

- Owner dan Dokter di Klinik Sehat Jakarta, Tangerang dan Bekasi
- Dosen Fakultas Kedokteran UHAMKA

### **Riwayat Menulis Buku**

- Buku Panduan Menjadi Dokter di Rumah Sendiri secara Islami dan Alami
- Hikmah Puasa Perspektif Hadist dan Medis
- Kitab Pedoman Pengobatan Nabi
- Integrasi Kedokteran Islam dan Kedokteran Modern (Studi Pengaruh Bekam terhadap Hemoglobin)
- Bekam Tinjauan Hadis dan Medis