

Article Review

Bioprospekksi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Infeksi *Edwardsiella tarda* Pada Ginjal Ikan Lele (*Clarias gariepinus*): Literature Review

Luckita Budiarti Utami Putri^{1*}, Indri Setianingsih¹, Dian Aulia Istiqomah¹, Sonny Kristianto^{1,2}

¹ Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

^{1,2} Program Magister ilmu forensik, sekolah pascasarjana, Universitas Airlangga, Indonesia

*Email: luckitabudiarti664@gmail.com

Submitted: 2023-01-04

Revised: 2023-11-01

Accepted: 2023-11-11

Abstrak

Ikan lele (*Clarias batrachus*) merupakan ikan air tawar yang dibudidayakan secara komersial oleh masyarakat Indonesia. Ikan lele merupakan ikan yang paling banyak dibudidayakan oleh masyarakat karena memiliki beragam keunggulan seperti laju pertumbuhan yang cepat, daya adaptasi yang tinggi terhadap lingkungan seperti penebaran dengan kepadatan tinggi persatuan luas tambak dan mampu hidup di lingkungan perairan yang kekurangan oksigen serta memiliki rasa yang enak dan nilai gizi yang tinggi. Akan tetapi, keberadaan bakteri *Edwardsiella tarda* sangat mempengaruhi kelangsungan hidup ikan lele (*Clarias gariepinus*) karena bakteri ini menyerang ikan. Hal ini merupakan masalah yang krusial karena ikan lele memiliki nilai ekonomis tinggi dan banyak dikonsumsi serta dibudidayakan. Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi masalah ini dengan memanfaatkan bahan alami, yakni bawang putih yang merupakan tumbuhan alami yang mengandung sifat antibakteri. Bawang putih adalah salah satu tanaman alami yang mengandung bahan-bahan aktif senyawa sulfur seperti *allicin*, *disulfida*, *trisulfida*. Metode penelitian ini adalah studi literature dengan menggunakan beberapa artikel terkait pengaruh perendaman ekstrak bawang putih (*Allium Sativum*) terhadap histologi ginjal ikan lele yang diinfeksi Bakteri *Edwardsiella tarda* dan membandingkan perbedaan ginjal ikan lele normal dengan ginjal yang terinfeksi Bakteri *Edwardsiella tarda* serta membuktikan kandungan bawang putih terhadap ginjal ikan lele (*Clarias gariepinus*) yang diinfeksi bakteri (*Edwardsiella tarda*)

Kata Kunci: Bawang Putih; *Edwardsiella tarda*; Ikan Lele; Histologi.

Abstract

Catfish (*Clarias batrachus*) is a freshwater fish that is cultivated commercially by Indonesian people. Catfish is the most widely cultivated fish by the community because it has various advantages such as fast growth rates, high adaptability to the environment such as stocking with high density per unit area of ponds and being able to live in aquatic environments that lack oxygen and has a good taste and high value. high nutrition. However, the presence of *Edwardsiella tarda* bacteria greatly affects the survival of catfish (*Clarias gariepinus*) because this bacteria attacks fish. This is a crucial problem because catfish have high economic value and are widely consumed and cultivated. One way that can be done to overcome this problem is by utilizing natural ingredients, namely garlic which is a natural plant that contains antibacterial properties. Garlic is one of the natural plants that contain active ingredients of sulfur compounds such as *allicin*, *disulfide*, *trisulfide*. This research method uses several articles related to the effect of soaking garlic extract (*Allium Sativum*) on the histology of catfish kidneys infected

with *Edwardsiella tarda* bacteria and compares the differences between normal catfish kidneys and kidneys infected with *Edwardsiella tarda* bacteria and proves the content of garlic on catfish kidneys (*Clarias gariepinus*) infected with bacteria (*Edwardsiella tarda*)

Keywords: *Catfish*; *Edwardsiella tarda*; *Garlic*; *Histology*.

Copyright © 2023. The authors (CC BY-SA 4.0)

Pendahuluan

Ikan lele (*Clarias batrachus*) merupakan ikan air tawar yang dibudidayakan secara komersial oleh masyarakat Indonesia [1]. Ikan lele merupakan ikan yang paling banyak dibudidayakan oleh masyarakat karena memiliki beragam keunggulan seperti laju pertumbuhan yang cepat, daya adaptasi yang tinggi terhadap lingkungan seperti pennebaran dengan kepadatan tinggi persatuan luas tambak dan mampu hidup di lingkungan perairan yang kekurangan oksigen serta memiliki rasa yang enak dan nilai gizi yang tinggi [2], selain itu keunggulan ikan lele adalah pertumbuhannya relatif cepat, reproduksinya mudah, cepat beradaptasi dengan lingkungan baru dan selalu bereaksi terhadap pakan yang diberikan [3].

Tingginya permintaan produk perikanan membuat masyarakat mengaplikasikan sistem budidaya yang intensif [3], [4]. Untuk intensifikasi jumlah diikuti meningkatkan padat tebar, digunakan pakan buatan tinggi protein. Keadaan ini tentu memicu hambatan, yaitu salah satunya meningkatkan kemungkinan ikan lele terserang penyakit. Penyakit pada ikan beragam jenisnya dapat diakibatkan oleh jamur, bakteri, dan virus [5]. Penyakit bakteri merupakan masalah umum dalam akuakultur karena dapat menyebabkan kematian dan kerugian ekonomi yang signifikan bagi pembudidaya ikan lele. Organisme patogen yang banyak menyerang usaha budidaya perikanan adalah bakteri, salah satunya Bakteri *E. tarda* yang banyak menyerang ikan-ikan air tawar dan laut salah satunya ikan lele [1].

Ikan turbot (*Scophthalmus maximus*), seperti ikan lele, dan ikan nila, telah menginfeksi *E. tarda* pada tahun 1973 oleh Meyer dan Bullock menemukan *E. tarda* di Indonesia menginfeksi ikan lele di Pulau Jawa [6]. Stres yang dialami ikan, terutama kepadatan sebelum panen, kualitas air yang buruk, dan tingkat bahan organik yang tinggi, adalah penyebab serangan bakteri *E. tarda*. Namun, ada situasi di mana bakteri menunjukkan gejala yang jelas dan menyebabkan kematian hingga 50% [5]. Interaksi antara ikan, patogen, dan lingkungan biasanya menyebabkan penyakit pada ikan. Salah satu masalah yang paling sering dihadapi pembudidaya lele adalah serangan penyakit. Ketidakseimbangan antara mikroorganisme patogen, ikan, dan kondisi perairan dapat menyebabkan penyakit [7]. Peternakan yang tidak sehat dapat menyebabkan stres pada ikan, yang melemahkan sistem kekebalan ikan, membuatnya lebih rentan terhadap penyakit. Dua jenis penyakit ikan adalah infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, dan jamur, dan penyakit non-infeksi yang disebabkan oleh stres, pakan, dan trauma [8].

Sedangkan penyebab penyakit yang sering menyerang ikan dikolam dapat dibedakan menjadi tiga golongan, yaitu hama, parasit, dan non parasit [5], [6]. Parasit merupakan penyakit yang diakibatkan oleh aktifitas organisme parasit seperti bakteri, virus, jamur, protozoa, dan udang renik Sedangkan non-parasit penyakit yang diakibatkan lingkungan, pakan, dan genetik. Penyakit yang disebabkan oleh parasit dibagi menurut daerah serangannya menjadi dua penyakit kulit yaitu penyakit insang dan penyakit organ dalam [9]. Upaya penggunaan antibiotik untuk mencegah penyakit telah dilakukan karena antibiotik dapat secara selektif menghambat dan membunuh organisme patogen tanpa merugikan inang yang diobati, selama dosisnya benar [10].

Pengobatan harus dilakukan dengan menggunakan bahan alami dan ramah lingkungan karena antibiotik dapat berdampak negatif baik pada ikan maupun lingkungan. Bawang putih adalah salah satu bahan antibakteri alami yang potensial [9]. Bawang putih merupakan tumbuhan alami yang mengandung senyawa sulfur seperti allicin, aliin, disulfida, dan trisulfida; enzim seperti perinase dan alinase; asam amino seperti arginin; dan mineral seperti selenium. Allicin adalah

bahan utama yang memberikan aroma bawang dan merupakan salah satu zat aktif yang memiliki kemampuan untuk membunuh bakteri patogen karena sifatnya yang antibakteri [8], [11].

Untuk itu perlu dilakukan upaya untuk mengobati ikan lele yang terinfeksi bakteri *E. tarda* dengan perendaman ekstrak bawang putih sebagai upaya pengobatan ikan lele. Sedangkan penyebab penyakit yang sering menyerang ikan dikolam dapat dibedakan menjadi tiga golongan, yaitu hama, parasit, dan non parasit. Parasit merupakan penyakit yang diakibatkan oleh aktifitas organisme parasit seperti bakteri, virus, jamur, protozoa, dan udang renik. Sedangkan non-parasit penyakit yang diakibatkan lingkungan, pakan, dan genetik. Penyakit yang disebabkan oleh parasit dibagi menurut daerah serangannya menjadi dua penyakit kulit yaitu penyakit insang dan penyakit organ dalam [7]. Untuk mengobati ikan lele yang terinfeksi bakteri *E. tarda*, mereka harus direndam dalam ekstrak bawang putih. Penyakit ikan dikolam biasanya disebabkan oleh tiga faktor: hama, parasit, dan non parasit. Penyakit parasit disebabkan oleh aktivitas organisme parasit seperti bakteri, virus, jamur, protozoa, dan udang renik, sedangkan penyakit non-parasit disebabkan oleh lingkungan, pakan, dan genetik. Suwarsito dan Mustafidah menyatakan parasit dibagi menjadi dua kategori berdasarkan daerah target seperti penyakit insang dan organ dalam [9]. Upaya penggunaan antibiotik untuk mencegah penyakit telah dilakukan karena antibiotik dapat secara selektif menghambat dan membunuh organisme patogen tanpa merugikan inang yang diobati, selama dosisnya benar [10].

Metode Penelitian

Metode penelitian merupakan studi literature dengan menggunakan Metode penelitian ini menggunakan beberapa artikel terkait pengaruh perendaman ekstrak bawang putih (*Allium Sativum*) terhadap histologi ginjal ikan lele yang diinfeksi bakteri *Edwardsiella tarda* dan membandingkan perbedaan ginjal ikan lele normal dengan ginjal yang terinfeksi Bakteri *Edwardsiella tarda* serta membuktikan kandungan bawang putih terhadap ginjal ikan lele (*Clarias gariepinus*) yang diinfeksi bakteri [12].

Dalam melaksanakan studi literatur ini, teknik pengumpulan data dilakukan dengan melakukan pencarian intensif artikel pendukung di basis data ilmiah seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Kriteria pencarian melibatkan kombinasi kata kunci seperti "bawang putih," "ikan lele," "*Edwardsiella tarda*," "histologi ginjal," dan "antibakteri." Artikel-artikel yang dipilih harus memenuhi standar kualitas ilmiah dan relevansi dengan fokus penelitian.

Pengumpulan data dilakukan dengan mengevaluasi metode penelitian, hasil, dan kesimpulan dari setiap artikel yang terpilih. Analisis kritis dilakukan untuk mengidentifikasi potensi kelemahan metodologi penelitian dan memastikan bahwa artikel-artikel yang digunakan memiliki kontribusi signifikan terhadap pemahaman terkait bioprospeksi ekstrak bawang putih terhadap histologi ginjal ikan lele yang diinfeksi bakteri *Edwardsiella tarda* [2]. Teknik ini memastikan bahwa studi literatur yang dipilih dapat memberikan landasan yang kuat untuk pembahasan hasil dan kesimpulan penelitian ini.

Hasil dan Pembahasan

Menurut Sari et al hasil uji sensitivitas secara *in vitro* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak bawang putih memiliki daya hambat terhadap bakteri, dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri *E. tarda*. Hal ini terbukti dengan adanya zona hambat yang terdapat di sekitar kertas cakram yang telah disebar *E. tarda* dengan kepadatan bakteri 107 CFU/mL [13]. Diameter zona hambat yang terbentuk pada masing-masing dosis ekstrak bawang putih terhadap bakteri *E. tarda* tersaji pada Tabel 1.

Potensi bawang putih telah dikenal sebagai antibakteri, antifungi, antikanker, antihipertensi, antelmintik, antiseptic, anti-aterosklerosis, anti-inflamasi dan anti-aterosklerosis [11], [13]. Mengutip dari Mohseinipour et al, bawang putih telah teruji mencegah infeksi luka dan mengobati pilek, malaria, batuk, tuberkulosis paru, tekanan darah tinggi, penyakit menular seksual, penyakit ginjal, penyakit hati, asma, dan diabetes [14]. Senyawa yang terdapat pada bawang putih

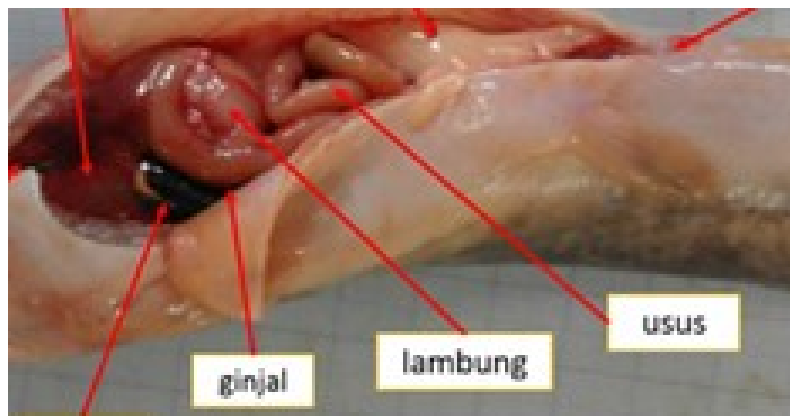
merupakan senyawa potensial tinggi sebagai antibiotik yang efektif. Bawang putih telah terbukti mempunyai efek atau aktivitas yang sama dengan antibiotik modern yaitu penisilin dan kloramfenikol [15]. Kemampuan bawang putih sebagai antibakteri dapat dipastikan dengan meninjau senyawa aktif yang terkandung pada bawang putih. Berdasarkan hasil skrining fitokimia ditemukan adanya ekstrak etanol serta air bawang putih mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid serta mengandung senyawa allicin yang termasuk senyawa bioaktif pokok dalam bawang putih [11], [16].

Tabel 1. Diameter Zona Hambat Ekstrak Bawang Putih terhadap *E. tarda*

Konsentrasi (ppm)	Ulangan (mm)			Rerata (mm)
	1	2	3	
1000	15,02	10,02	15,73	13,59±3,11
2000	16,25	10,53	14,03	13,60±2,88
3000	14,03	11,01	13,75	12,93±1,66

Keterangan: Konsentrasi 1000 ppm, 2000 ppm, 3000 ppm [13].

Ekstrak air bawang putih mengandung antrakuinon, saponin, triterpenoid, flavonoid dan tanin. Sedangkan ekstrak etanol pada bawang putih memiliki kandungan antrakuinon, saponin, tanin dan alkaloid [11]. Zat aktif yang berperan sebagai antibakteri adalah flavonoid yang mekanisme kerjanya menghambat fungsi membran sitoplasma serta menghambat sintesis asam nukleat [17]. Selain itu, terdapat senyawa organosulfur yang berperan sebagai antibakteri [18]. Ekstrak bawang putih telah menunjukkan aktivitas melawan bakteri Gram-negatif seperti *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* dan *Pseudomonas* [13]. Selain itu, bawang putih juga aktif melawan bakteri Gram-positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, dan *Bacillus anthracis* yang menyebabkan morbiditas di seluruh dunia [19].



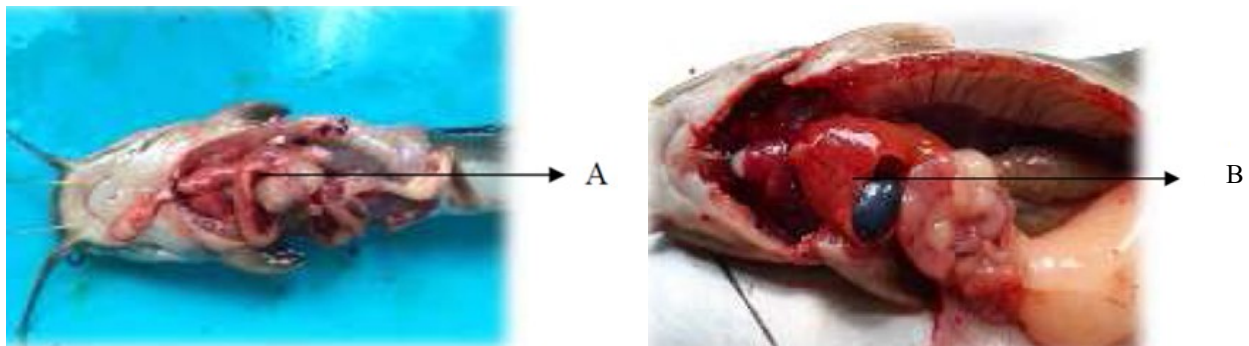
Gambar 1. Anatomi Organ Dalam Ikan Lele [20]

Ginjal ikan terletak retroperitoneal melekat pada bagian bawah perut/tulang belakang ikan, di dasar gelembung renang [20]. Organ ini melanjurkan ke rongga perut, seringkali bersebelahan dengan kerongkongan dan di belakang cranium (Gambar 1). Ginjal pada ikan pari dan hiu berukuran lebih kecil. Bentuk ginjal bervariasi tergantung bentuk tubuhnya dan setiap spesies memiliki ciri khasnya masing-masing. Pada kebanyakan ikan bertulang sejati, organ ini bentuknya tidak beraturan karena melekat pada tulang belakang, ginjal biasanya berwarna coklat kemerahan tua atau coklat muda sampai hitam, kecuali pada hiu dan pari [21].

Struktur histologis ginjal ikan bervariasi tergantung pada habitat ikan yaitu air tawar, eurhyaline dan laut serta terbagimenjadi 5 tipe (tipe I-5 berdasarkan besarnya luasan pemisahan ginjal anterior dan fusi ginjal kiri kanan. Struktur ketiga nefron berbeda-beda, tetapi struktur dasar selulernya serupa [21]. Ginjal anterior terdiri dari unsur hematopoietic dan ginjal posterior adalah bagian pengekresi. Unsur hematopoietik ginjal terdiri atas sel stem yang tidak terdiferensiasi yang

letaknya di stroma retikuloendothelial sama seperti yang ada pada sum-sum tulang belakang manusia. Struktur ginjal ikan yang tercampur dengan komponen eritropoiesis terlihat sebagai infiltrasi leukosit akibatnya seringkali membuat para histologist kurang familiar, bagian posterior ginjal berfungsi sebagai tempat filtrasi dan pembuangan sampah protein [20]. Indriasari, 2019 menjelaskan identifikasi bakteri *Edwardsiella tarda* pada ikan lele, organ target yang diambil adalah insang, hati, dan ginjal [9]. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa saat sampel ikan diidentifikasi, ditemukan bahwa hati dan ginjal ikan membesar dan lunak, dan terdapat butiran air di dalamnya, serta insang geripis dan bintik putih di dalamnya (Gambar 2 B), sehingga bakteri *Edwardsiella tarda* telah ditemukan di insang, ginjal, dan hati ikan lele.

Aktifitas multiflikasi bakteri yang berkembang dapat menyebabkan penyakit hati, limfa, dan insang (Gambar 2 A). Toksin yang diproduksi oleh bakteri gram negatif, seperti endotoksin atau eksotosin [19]. Perubahan tingkah laku dan bentuk tubuh yang ditunjukkan oleh ikan setelah terinfeksi bakteri *Edwardsiella tarda*. Pola berenang ikan berubah ke arah aerasi, menurunkan napsu makan, dan berenang lebih lambat [22]. Infeksi bakteri *Edwardsiella tarda* pada epitel saluran pencernaan dapat menyebabkan iritasi jaringan, menyebabkan peradangan, dan jika terus berlanjut, dapat menyebabkan nekrosis terinfeksi bakteri *Edwardsiella tarda* dari pemeriksaan bakteriologi yang mendukung dan gejala klinis. Pendapat postulat Koch bahwa mikroorganisme yang ditemukan pada hewan yang sakit dapat menyebabkan penyakit khusus jika diinokulasi ke hewan lain yang rentan, dibuktikan dengan pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis. Selain itu, jika mikroorganisme ditanam dalam biak murni, akan ditemukan spesies yang mirip dengan yang diinokulasikan [19].



Gambar 2. A. Organ Dalam Ikan Lele yang Terserang Bakteri *Edwardsiella tarda* [23] B. Organ Dalam Ikan Lele yang sehat [22]

Kesimpulan

Dari tinjauan literatur mengenai bioprospeksi rendaman ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap histologi ginjal ikan lele (*Clarias gariepinus*) yang diinfeksi Bakteri *Edwardsiella tarda*, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini memberikan wawasan yang berharga terkait potensi pemanfaatan bawang putih sebagai agen antibakteri dalam mendukung kesehatan ginjal ikan lele. Senyawa aktif dalam bawang putih, seperti aliin, allicin, disulfida, dan trisulfida, telah terbukti memiliki sifat antimikroba yang dapat memitigasi dampak infeksi bakteri terhadap histologi ginjal ikan lele. Dalam konteks budidaya ikan lele, di mana *Edwardsiella tarda* dapat menjadi ancaman serius, pemahaman lebih lanjut tentang efektivitas bawang putih dapat membuka peluang untuk pengembangan strategi perlindungan yang lebih alami dan berkelanjutan.

Daftar Pustaka

- [1] L. Susilawati and L. Karnita, "Feasibility Study for Catfish Farming Business in A Bucket in Kp Biru, Malang, East Java, Indonesia," *Econ. J. Econ. Bus.*, vol. 1, no. 1, pp. 73–78, 2022, doi: <https://doi.org/10.56495/ejeb.v1i1.259>.
- [2] R. Gustiano, V. A. Prakoso, D. Radona, R. R. S. P. S Dewi, A. Saputra, and Nurhidayat, "A sustainable aquaculture model in Indonesia: multi-biotechnical approach in *Clarias*

- farming,” *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 718, no. 1, p. 012039, Mar. 2021, doi: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/718/1/012039>.
- [3] Yosmaniar, B. Pantjara, and E. Setiadi, “The growth performance and survival rate of catfish (*Clarias* sp.) that given probiotic controlling nitrogen,” *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 521, no. 1, 2020, doi: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/521/1/012007>.
- [4] Y. D. Apriani, N. Rahmawati, W. Astriana, Mersi, Makri, and A. Fatiqin, “Analisis Morfometrik dan Meristik Ikan Genus *Oreochromis* sp,” *Univ. Negeri Padang*, vol. 01, no. 2021, pp. 412–422, 2021, [Online]. Available: <https://doi.org/10.24036/prosemnasbio/vol1/56>.
- [5] K. D. Crumlish, M. Somsiri, T. Thompson, “The Effects of Stressful Conditions on an Artificial *Aeromonas hydrophila* Challenge in Hybrid Catfish (*Clarias gariepinus* x *Clarias batrachus*),” *Asian Fish. Sci.*, vol. 16, no. 3, Sep. 2003, doi: <https://doi.org/10.33997/j.afs.2003.16.3.010>.
- [6] F. L. Cunningham, S. W. Jack, D. Hardin, and R. W. Wills, “Risk factors associated with enteric septicemia of catfish on Mississippi commercial catfish farms,” *J. Aquat. Anim. Health*, vol. 26, no. 2, pp. 84–90, 2014, doi: <https://doi.org/10.1080/08997659.2014.886635>.
- [7] A. L. Wise *et al.*, “A Review of Bacterial Co-Infections in Farmed Catfish: Components, Diagnostics, and Treatment Directions,” *Animals*, vol. 11, no. 11, p. 3240, Nov. 2021, doi: <https://doi.org/10.3390/ani11113240>.
- [8] G. E. S. Batiha *et al.*, “Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review,” *Nutrients*, vol. 12, no. 3, 2020, doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030872>.
- [9] P. T. K. Woo and K. Buchmann, “Fish parasites: Pathobiology and protection,” *Fish Parasites Pathobiol. Prot.*, pp. 1–383, 2012, doi: <https://doi.org/10.1079/9781845938062.0000>.
- [10] E. McCoy, J. Morrison, V. Cook, J. Johnston, D. Eblen, and C. Guo, “Foodborne agents associated with the consumption of aquaculture catfish,” *J. Food Prot.*, vol. 74, no. 3, pp. 500–516, 2011, doi: <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-10-341>.
- [11] A. Shang *et al.*, “Bioactive compounds and biological functions of garlic (*allium sativum* L.),” *Foods*, vol. 8, no. 7, 2019, doi: <https://doi.org/10.3390/foods8070246>.
- [12] Shehu Danfulani, “A Literature Review of Antimicrobial Activity of *Allium Sativum* (Garlic) Extract on Bacteria Isolated from Smoked Fish,” *Am. J. IT Appl. Sci. Res.*, vol. 1, 2022, doi: <https://doi.org/10.58314/785634>.
- [13] S. Purkait, T. Jawahar Abraham, S. Karmakar, B. Dey, and A. Roy, “Inhibition of Fish Pathogenic *Aeromonas hydrophila* and *Edwardsiella tarda* by *Centella asiatica* In-vitro,” *J. Aquac. Res. Dev.*, vol. 09, no. 02, 2018, doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9546.1000524>.
- [14] J. Ansary *et al.*, “Potential Health Benefit of Garlic Based on Human Intervention Studies: A Brief Overview,” *Antioxidants*, vol. 9, no. 7, p. 619, Jul. 2020, doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9070619>.
- [15] A. Kopec, E. Piatkowska, T. Leszczynska, and E. Sikora, “Healthy Properties of Garlic,” *Curr. Nutr. Food Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 59–64, 2013, doi: <https://doi.org/10.2174/1573401311309010010>.
- [16] I. Kandida, M. Tari, and A. Fatiqin, “Effectiveness of the Combination of Green Betel Leaf Extract (*Piper betle*) and Mint Leaf (*Mentha piperita*) as Antibacterials against *Streptococcus mutans*,” *Bioactivities*, vol. 1, no. 1, pp. 32–38, 2023, doi: <https://doi.org/10.47352/bioactivities.2963-654x.184>.
- [17] Z. Tan, J. Deng, Q. Ye, and Z. Zhang, “The Antibacterial Activity of Natural-derived Flavonoids,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 22, no. 12, pp. 1009–1019, 2022, doi: <https://doi.org/10.2174/1568026622666220221110506>.
- [18] Y. Xie, W. Yang, F. Tang, X. Chen, and L. Ren, “Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 22, no. 1, pp. 132–

- 149, 2014, doi: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443>.
- [19] J. P. Dzoyem, H. Hamamoto, B. Ngameni, B. T. Ngadjui, and K. Sekimizu, "Antimicrobial Action Mechanism of Flavonoids from *Dorstenia* Species," *Drug Discov. Ther.*, vol. 7, no. 2, pp. 66–72, 2013, doi: <https://doi.org/10.5582/ddt.2013.v7.2.66>.
- [20] S. Hyodo, K. Kakumura, W. Takagi, K. Hasegawa, and Y. Yamaguchi, "Morphological and functional characteristics of the kidney of cartilaginous fishes: With special reference to urea reabsorption," *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 307, no. 12, pp. R1381–R1395, 2014, doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00033.2014>.
- [21] E. A. Nazarova and E. A. Zabotkina, "Specific features of the composition of leucocytes in the kidneys of some species of freshwater and marine bony fishes," *Int. Water Biol.*, vol. 3, no. 2, pp. 187–192, 2010, doi: <https://doi.org/10.1134/S1995082910020148>.
- [22] H. Kartikaningsih, Yahya, D. Setijawati, T. N. Ma'rifat, and W. S. Pramesti, "Changes in the morphology of catfish infected by *Edwardsiella tarda* as indicator of food safety," *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 743, no. 1, 2021, doi: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/743/1/012059>.
- [23] T. J. Abraham, P. K. Mallick, H. Adikesavalu, and S. Banerjee, "Pathology of *Edwardsiella tarda* infection in African catfish, *Clarias gariepinus* (Burchell 1822), fingerlings," *Arch. Polish Fish.*, vol. 23, no. 3, pp. 141–148, 2015, doi: <https://doi.org/10.1515/aopf-2015-0016>.