

BAB II

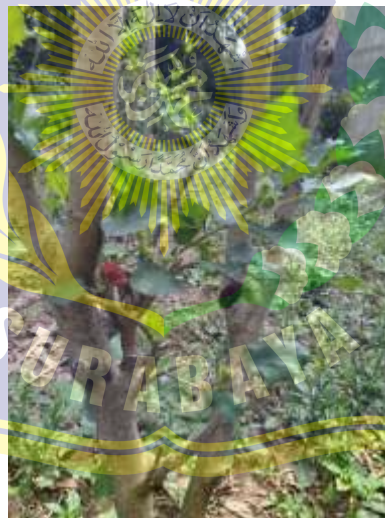
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Murbei Hitam (*Morus nigra* L.)

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Murbei Hitam

Dalam taksonomi tumbuhan, tanaman daun murbei hitam diklasifikasikan sebagai berikut menurut (Yadav *et al.*, 2022) :

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivision : Spermatophyta
Division : Magnoliophyta
Class : Magnoliopsida
Subclass : Hamamelididae
Ordo : Urticales
Famili : *Moreceae*
Genus : *Morus* L.
Species : *Morus nigra* L.



Gambar 2. 1 Tanaman Murbei Hitam

2.1.2 Morfologi dan Karakteristik Tanaman Murbei Hitam

Tanaman murbei hitam terdiri dari akar, batang, daun dan buah. Akar tanaman murbei merupakan akar tunggang memiliki kedalaman 10 cm – 15 cm dari permukaan tanah. Sedangkan, akar tanaman murbei yang sudah tua memiliki kedalaman lebih dari 300 cm (Saputri, 2020).

Murbei hitam memiliki batang ukuran 30-50 cm dengan kulit kasar dan pecah-pecah. Ranting yang bercabang berwarna merah kecoklatan dan tidak kasar (Amran A, 2020). Panjang ranting tanaman murbei hitam 1-1,5 cm. Daun murbei hitam berbentuk bulat yang melebar dengan ukuran 5,5-13 cm. Tepi daun murbei hitam bergerigi (Gambar 2. 1) (Erarslan *et al.*, 2021).



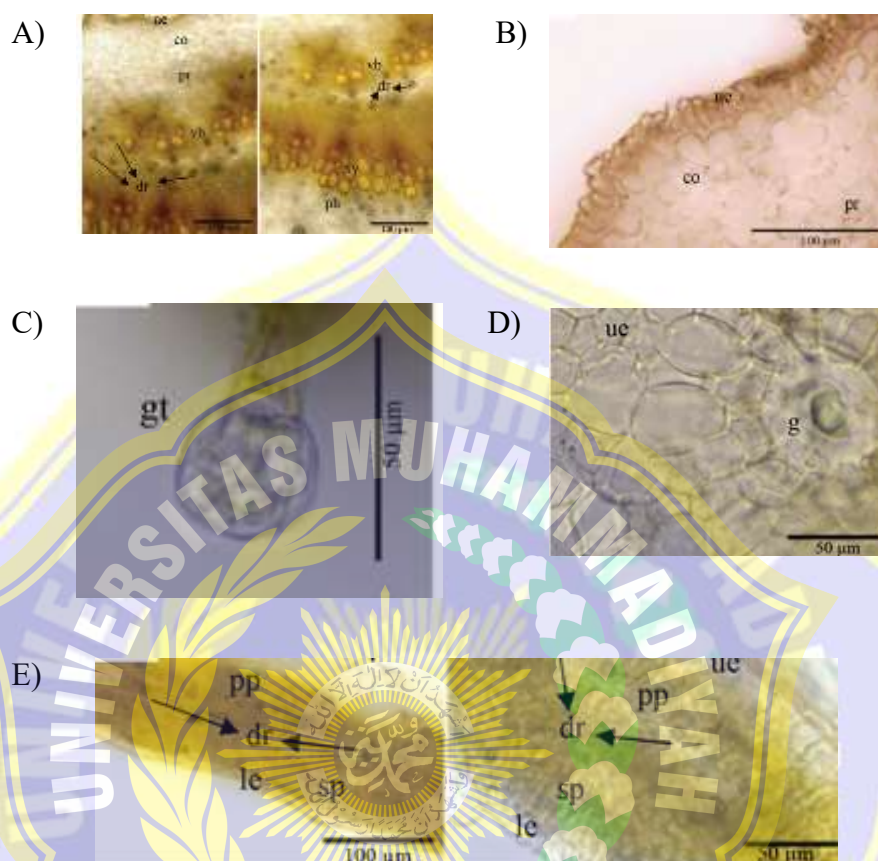
Gambar 2. 2 Daun Murbei Hitam

Ket : (A) Permukaan depan daun murbei hitam, (B) Permukaan belakang daun murbei hitam

Buah murbei hitam berwarna ungu kehitaman atau hitam. Buahnya berukuran 2-2,5 cm (Erarslan *et al.*, 2021). Murbei hitam memiliki berat buah yang lebih besar dibandingkan murbei putih dan murbei merah, berat buah murbei hitam yaitu 1,80 – 5,84 g. Lebar buah murbei hitam 12,27 – 18,39 mm (Uyak *et al.*, 2024). Buah murbei memiliki rasa yang asam, dikonsumsi oleh masyarakat dalam bentuk segar atau olahan dalam minuman (Zenginbal *et al.*, 2016).

2.1.3 Gambaran Mikroskopis Daun Murbei Hitam

Fragmen-fragmen pengenalan pada simplisia daun murbei hitam terdapat stomata, sel epidermis, sel litosis, rambut penutup, rambut kelenjar, berkas pembuluh, hablur kalsium oksalat, dan parenkim (Gambar 2. 3) (Fitri Munawarroh *et al.*, 2020).



Gambar 2. 3 Fragmen serbuk simplisia daun murbei hitam

Sumber : (Erarslan *et al.*, 2021)

Ket : (A)mikroskopis hablur kalsium oksalat, (B) mikroskopis rambut penutup, (C) mikroskopis rambut kelenjar, (D) mikroskopis stomata, (E) mikroskopis parenkim

2.1.4 Habitat Pertumbuhan Daun Murbei Hitam

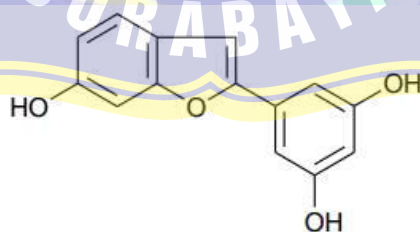
Tanaman murbei memiliki tinggi rata-rata 6 m, bercabang, mempunyai daun berwarna hijau tua berbentuk bulat, lekuk, bergerigi, dan memiliki buah dengan panjang 2-3 cm (Yuniati, 2023). Tanaman murbei hitam dapat tumbuh dengan baik di daerah tropis dan sub tropis. Tanaman murbei hitam dapat tumbuh dari ketinggian 10-3.600 mdpl pada semua jenis tanah dengan ketersediaan air dan udara dalam kondisi suhu 23.9°C-26,6°C. Tinggi tanaman murbei hitam bisa mencapai 6 meter dengan batang yang bercabang dan daun yang berduri (Dewi & Hastuti, 2017).

Secara alami murbei hitam dapat tumbuh di berbagai negara dengan iklim tropis maupun sub tropis (Prasetiawati *et al.*, 2023). Pertumbuhan murbei sangat cepat dikarenakan aktivitas fotosintesis yang tinggi (Razdan & Thomas, 2021). Budidaya murbei dapat dilakukan dengan penanaman biji, stek, okulasi, layering dan kultur jaringan (Zenginbal *et al.*, 2016). Tanaman ini memerlukan curah hujan 300 mm. Murbei dapat tumbuh dengan pH tanah berkisar 4,5 – 9 (Manzoor & Qayoom, 2024).

2.1.5 Kandungan Kimia

Daun murbei hitam mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid, tannin, polifenol dan terpenoid yang mempunyai peran sebagai antioksidan dan antibakteri (Lestari *et al.*, 2024). Senyawa bioaktif yang diekstrak pada daun murbei hitam mengandung 1-deoxynojirimycin dalam jumlah yang cukup sehingga dapat sebagai antiinflamasi pada penderita diabetes melitus. Murbei hitam juga mengandung antosianin berbasis sianidin terutama sianidin-3-O-rutinosid sebagai antioksidan. Senyawa lain yang terdapat pada daun murbei hitam adalah 2-arilbenzofuran. 2-arilbenzofuran dapat menurunkan aktivitas antibakteri terhadap MRSA, *Klasiella pneumoniae* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Hussain *et al.*, 2017).

Senyawa 2-arilbenzofuran adalah senyawa organik golongan benzofuran (Gambar 2. 4). 2-arilbenzofuran memiliki sifat antikanker, antiinflamasi, antioksidatif dan aktivitas antibakteri (Miao *et al.*, 2019). 2-arilbenzofuran memiliki struktur yang mirip dengan stilbenoid. Cincin benzofuran yang disubstitusi dengan gugus fenil membentuk struktur kerangka 2-arilbenzofuran (Vesely *et al.*, 2021).



Gambar 2. 4 Struktur Molekul 2-arilbenzofuran

Sumber : (Ilyas *et al.*, 2013)

Senyawa 2-arilbenzofuran terdapat dalam morusin (C₂₅H₂₄O₆) yang merupakan senyawa flavonoid yang terdapat pada tumbuhan murbei. Mekanisme kerja morusin dalam menghambat pertumbuhan bakteri yaitu penghancuran membran sel dan penghambatan biosintesis asam fosfatat sel (Zhu *et al.*, 2024).

Tabel 2. 1 Parameter Spesifik Daun Murbei

Komponen	Kandungan
Susut Pengeringan	Tidak lebih dari 10%
Abu Total	Tidak lebih dari 13,0%
Abu Tidak Larut Asam	Tidak lebih dari 4,5%
Sari Larut Air	Tidak kurang dari 14,0%
Sari Larut Etanol	Tidak kurang dari 10,0%
Kadar Isokuersitrin	Tidak kurang dari 0,25%

Sumber : (Kemenkes RI, 2017)

2.1.6 Kegunaan

Murbei hitam seringkali dimanfaatkan oleh masyarakat terutama bagian buah yang dikonsumsi secara langsung atau dibuat sebagai pewarna makanan dan dibuat olahan jus. Buah murbei hitam di Turki digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk antihipertensi, radang amandel, sakit tenggorokan dan anemia (Martins *et al.*, 2023). Daun murbei hitam dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai pakan ulat sutera dan obat bisul atau luka (Purnama, 2022).

Daun murbei hitam sering kali digunakan sebagai suplemen dan makanan fungsional untuk mencegah penyakit metabolik. Penyakit metabolik adalah obesitas, diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular dan penyakit berlemak non-alkohol. Serbuk daun murbei hitam atau teh ekstrak daun murbei hitam digunakan untuk mengobati hiperglikemia dan diabetes tipe 2 (James *et al.*, 2024).

2.2 Ekstrak dan Metode Ekstraksi

2.2.1 Ekstrak dan Jenis Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh melalui proses ekstraksi didapat dari simplisia nabati atau hewani. Ekstraksi bertujuan agar dapat mengikat komponen kimia atau zat aktif. Faktor yang mempengaruhi ekstrak adalah pelarut dan ukuran simplisia. Semakin kecil ukuran simplisia maka dapat memperluas kontak dengan larutan penyari sehingga dapat meningkatkan interaksi bersama pelarut (Handoyono & Diana, 2020). Menurut Farmakope Indonesia (2015), ekstrak dibagi menjadi :

- Ekstrak cair adalah sediaan cair simplisia, yang mengandung etanol sebagai pelarut atau pengawet.

- b. Ekstrak kental adalah ekstrak yang melalui proses penguapan sehingga tidak mengandung cairan penyari lagi, namun memiliki konsistensi cair pada suhu kamar
- c. Ekstrak kering adalah ekstrak yang telah melalui proses penguapan, tidak mengandung pelarut, dan memiliki konsistensi padat atau berwujud kering (Kemenkes, 2020).

2.2.2 Metode Ekstraksi

Proses ekstraksi adalah proses penarikan senyawa aktif suatu zat oleh larutan penyari dari bahan simplisia nabati atau simplisia hewani dengan menggunakan pelarut atau larutan penyari yang sesuai. Ekstraksi bisa dilakukan dengan cara maserasi, perkolasi, soktelasi (Kemenkes, 2022). Maserasi merupakan teknik yang paling sederhana karena melalui proses perendaman serbuk simplisia menggunakan pelarut atau cairan penyari yang sesuai. Prinsip kerjanya berdasarkan larutan penyari untuk dapat menembus dinding sel dan ke dalam rongga sel yang mengandung berbagai komponen zat aktif. Zat aktif akan terdistribusi atau larut dalam larutan penyari atau pelarut (Handoyono & Diana, 2020)

Maserasi adalah metode ekstraksi dengan perendaman simplisia dengan pelarut organik pada temperatur ruangan. Metode maserasi dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan panas. Proses ekstraksi metode maserasi membutuhkan pengadukan beberapa kali pada suhu ruang. Lamanya waktu perendaman dapat berpengaruh terhadap komponen senyawa yang terdistribusi dalam perbandingan pelarut yang digunakan (Handoyono & Diana, 2020).

Perkolasi merupakan metode menggunakan pelarut yang baru. Metode ini banyak digunakan untuk mengekstrak bahan aktif dalam pembuatan tinktur dan ekstrak cair. Alat yang digunakan pada metode ini adalah perkolator. Metode ini membutuhkan waktu sekitar 24 jam saat proses pendiaman (Oktari *et al.*, 2025).

Metode sokletasi adalah metode ekstraksi otomatis dengan efisiensi ekstraksi tinggi yang membutuhkan lebih banyak waktu dan pelarut dibandingkan metode maserasi atau perkolasi. Suhu ekstraksi dan penguapan berpengaruh terhadap hasil ekstrak. Sokletasi dapat mempertahankan suhu yang relatif tinggi dengan panas (Oktari *et al.*, 2025).

2.2.3 Hal yang Perlu Diperhatikan dalam Ekstraksi

Dalam pemilihan prosedur ekstraksi yang tepat, perlu diperhatikan parameter berikut (Pagalla, 2024) :

a. Suhu

Suhu merupakan salah satu parameter yang mempengaruhi dalam proses ekstraksi. Semakin tinggi suhu maka kalarutan zat aktif akan semakin besar dan dapat mempengaruhi kerusakan pada bahan. Suhu maksimal pada saat proses ekstraksi adalah 50°C.

b. Ukuran partikel simplisia

Ukuran partikel simplisia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ekstraksi. Ukuran partikel simplisia mempengaruhi kontak antara serbuk dengan pelarut karena semakin pendek jarak difusi solut sehingga kecepatan ekstraksi lebih besar.

c. Waktu ekstraksi

Faktor yang mempengaruhi ekstraksi adalah lama waktu ekstraksi. Ekstraksi menggunakan metode maserasi waktunya lebih singkat sehingga mengakibatkan tidak semua bahan terlarut oleh pelarut. Waktu efektif maserasi adalah 36 jam. Kandungan senyawa metabolit pada bahan alam memiliki kepolaran yang berbeda sehingga mempengaruhi jenis pelarut yang digunakan dan waktu ekstraksi yang berbeda.

d. Pelarut

Pelarut digunakan untuk menarik senyawa aktif dari simplisia. Pelarut dapat menyari sebagian besar metabolit sekunder yang diinginkan dalam simplisia. Senyawa polar akan larut pada pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol dan air. Senyawa nonpolar hanya akan larut pada senyawa nonpolar yaitu eter, kloroform dan n-heksana. Semakin tinggi konsentrasi pelarut maka semakin banyak bahan yang terlarut dan semakin pekat ekstrak kental yang akan diperoleh.

2.2.4 Pelarut

Pemilihan pelarut merupakan faktor yang dapat mempengaruhi hasil ekstraksi. Pelarut yang digunakan harus dapat menarik komponen aktif dari campuran. Pelarut

dalam ekstraksi harus memiliki sifat selektivitas kemampuan untuk mengekstraksi, tidak beracun, mudah diuapkan dan harganya relatif terjangkau (Yunita & Khodijah, 2020)

Etanol merupakan pelarut polar yang cukup banyak digunakan dalam ekstraksi. Etanol mengekstraksi senyawa fenolik. Etanol memiliki keunggulan dapat menyari senyawa kimia lebih banyak dibandingkan metanol dan air. Etanol memiliki gugus OH (gugus hidroksil) sehingga membentuk suatu ikatan hidrogen dengan gugus OH senyawa flavonoid sehingga dapat meningkatkan kelarutan senyawa flavonoid dalam etanol (Riwanti & Izazih, 2020).

Etanol 70% merupakan pelarut yang dapat menarik senyawa metabolit lebih banyak dibandingkan jenis pelarut organik lainnya. Etanol memiliki titik didih 79°C sehingga memerlukan panas yang lebih sedikit untuk proses pemekatan. Etanol pelarut yang bersifat aman atau tidak beracun bila dikonsumsi karena rendahnya tingkat toksisitas dibanding pelarut lain. Senyawa flavonoid dalam bentuk glikosida yang bersifat polar sehingga dilarutkan dengan pelarut yang bersifat polar. Etanol 70% polaritasnya lebih tinggi dibandingkan etanol 96% (Hasanah & Novian, 2020).

2.3 *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA)



Gambar 2. 5 *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA)

Sumber : (Febrianti & Conny, 2024)

Resistensi bakteri terhadap antibiotik salah satunya adalah MRSA. MRSA adalah bakteri *Staphylococcus aureus* yang mengalami perubahan genetis yaitu berupa kekebalan terhadap beberapa antibiotik. Resistensi terhadap antibiotik disebabkan adanya inersi mobile genetic elements yaitu *Staphylococcus cassette chromosome mec* pada kromosom *Staphylococcus aureus*. MRSA resistensi terhadap beberapa jenis antibiotik betalaktam dan penam-penicilin (Santy *et al.*, 2021).

2.3.1 Gen Resistensi MRSA

Staphylococcus aureus menunjukkan bakteri gram positif berbentuk kokus dan bewarna ungu karena sel mengikat senyawa crystal violet-iodine yang memiliki warna ungu (Gambar 2. 5). (Akmalia *et al.*, 2020). Resistensi suatu bakteri dapat terjadi karena antibiotik yang tidak tepat dosis, diagnosis yang salah dan tidak tepat sasaran terhadap bakteri. Bakteri MRSA membentuk protein transmembran yang dikenal dengan protein efluks dan plasmid yang mengkode gen resistensi terhadap suatu antibiotik. Gen *mecA* adalah kode resistensi antibiotik *Staphylococcus aureus* terhadap antibiotik metisilin. Antibiotik metisilin menghambat sintesis dinding sel bakteri *Staphylococcus aureus* menjadi galur MRSA karena dapat sisipan elemen DNA berukuran antara 20-100 kb yang disebut *Staphylococcus Cassette Chromosome mec* (SCCmec). SCCmec mengandung *mecA* yaitu gen yang menyandi PBP2a sehingga resistensi MRSA. Resistensi MRSA terhadap antibiotik golongan metisilin disebabkan MRSA memiliki protein muatan *penicillin-binding* protein 2a (PBP2a atau PBP 2') yang disandi oleh gen *mecA*. PBP merupakan enzim pada membran sel *Staphylococcus aureus* yang mengkatalisis reaksi transpeptidasi untuk pembentukan *cross-linkage* rantai peptidoglikan. Gen yang mengkode PBP2 menjadi PBP2a sehingga reseptor sisi aktif antibiotik betalaktam tidak dikenali (Sugireng & Rosdarni, 2020).

2.3.2 Mekanisme Resistensi MRSA

Faktor resistensi MRSA adalah elemen genetic yang disebut SCCmec. SCCmec mengandung *cystolain* gen *psm-mec* yang memicu virulensi strain *Healthcare Associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (HA-MRSA). SCCmec mengandung *ccrA* dan *ccrB* yaitu gen yang mengatur rekombinasi elemen SCCmec dalam kromosom *Staphylococcus aureus*. Mekanisme resistensi MRSA terhadap antibakteri betalaktam disebabkan oleh gen *mecA* yang memiliki struktur, fungsi dan mekanisme serupa dengan operon *blaz* pada plasmid *Staphylococcus aureus* betalaktam (Santy *et al.*, 2021).

2.3.3 Tatalaksana MRSA

Vancomycin merupakan salah satu obat pilihan untuk infeksi MRSA. Antibiotik lain yang digunakan adalah clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole dan tetracycline yang dikombinasikan dengan betalaktam seperti amoxicilin atau dengan antibiotik lain seperti cefazolin, linezolid dan rifampicin (Fri *et al.*, 2020). Kepekaan

vancomycin terhadap *Staphylococcus aureus* berkurang dan resistensi terhadap vancomycin sejak 20 tahun terakhir (Mcguinness *et al.*, 2017).

Menurut guideline konsensus tentang pemantauan terapeutik Infectious Diseases Society of America (2020) vancomycin direkomendasikan dengan dosis 15-20 mg/L. Vancomycin merupakan antibiotik glikopeptida yang umum digunakan untuk infeksi gram positif, seperti *Staphylococcus aureus* (Stewart *et al.*, 2021). Vancomycin bekerja dengan menghambat pembentukan dinding sel dengan mengikat ujung akhir D-Ala-D-Ala pentapeptida peptidoglikan. Clindamycin bekerja dengan menghambat sintesis protein sehingga menghambat pembentukan kompleks inisiasi dan reaksi translokasi aminoasil (Rahmah, 2020).

Linezolid efektif dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh MRSA. Linezolid merupakan pengobatan aktif yang digunakan untuk pasien pneumonia dan infeksi kulis nosokomial. Linezolid efektif terhadap infeksi MRSA yang membentuk biofilm pada biomaterial. Mekanisme linezolid adalah menghambat sintesis protein pada bakteri melalui pengikatan bagian 23S dari subunit 50S ribosom (Rafique *et al.*, 2022).

2.3.4 Uji Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri bahan alam dari senyawa metabolit dapat menggunakan pengamatan respon pertumbuhan mikroorganisme terhadap sampel yang digunakan dengan mikroba uji. Metode uji antibakteri secara umum diklasifikasikan sebagai berikut :

a. Metode Dilusi

Metode dilusi merupakan metode pengujian aktivitas antibakteri pada konsentrasi terendah yang menghambat pertumbuhan mikroorganisme dengan media cair atau media padat yang dicairkan. Metode ini dapat memperkirakan konsentrasi zat antimikroba yang diuji pada media agar. Metode dilusi digunakan untuk menentukan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) (Najiya & Hidayat, 2022)

b. Metode Difusi Agar

Metode difusi agar metode pengujian pada bahan yang mengandung senyawa antimikroba dengan konsentrasi yang telah ditentukan. Prinsip metode ini membuat lubang pada agar yang telah diinokulasi dengan bakteri, larutan ditetaskan pada lubang sumuran. Metode ini disimpan pada suhu

rendah selama beberapa jam sebelum inkubasi sehingga bahan dapat berdifusi dengan lebih baik dan menghasilkan zona hambat yang lebih tinggi. Keunggulan metode ini lebih mudah mengukur luas zona hambat yang terbentuk karena isolat beraktivitas di permukaan atas nutrien agar sampai ke bawah. Diameter zona hambat dihitung dari tepi ke tepi cawan melewati pusat lubang sumuran. Zona hambat yang tidak terbentuk dinyatakan zona hambatnya adalah 0 mm (Alouw & Lebang, 2022). Diameter zona hambat dikategorikan kekuatan daya antibakteri berdasarkan penggolongan CLSI (*Clinical and Laboratory Standar Institute*) (Shafira *et al.*, 2023).

Tabel 2. 2 Penggolongan Kriteria Kekuatan Diameter Zona Hambat

Sumber : (Shafira *et al.*, 2023)

Diameter Zona Hambat	Kategori
≥ 20 mm	<i>Susceptible</i>
15 – 19 mm	<i>Intermediate</i>
≤ 14 mm	<i>Resistant</i>

2.4 Uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

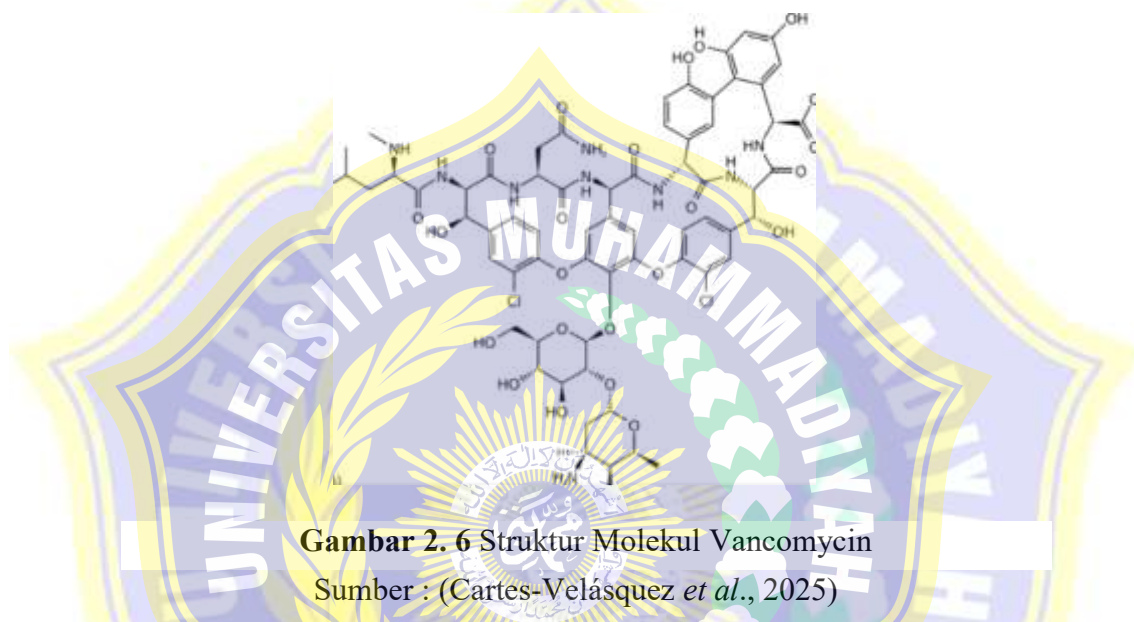
KHM adalah *gold standar* untuk menentukan kepekaan strain bakteri terhadap antimikroba yang diuji. KHM diidentifikasi pada konsentrasi terendah antimikroba untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang diuji. Pengujian KHM dilakukan dengan kultur murni strain bakteri yang diuji distandarisasi menjadi 5×10^5 CFU dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 16-24 jam. Setelah di inkubasi dilakukan identifikasi pada pertumbuhan bakteri (Kadeřábková *et al.*, 2024).

2.5 Antibiotik

Antibiotik adalah obat untuk mencegah dan mengobati infeksi bakteri. Menurut Kemenkes RI (2015) penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dengan indikasi dapat mengakibatkan meningkatnya resistensi antibiotik secara signifikan. Bakteri yang resisten terhadap antibiotik merupakan bakteri yang bermutasi dan kebal terhadap antibiotik sehingga antibiotik tidak dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Infeksi yang disebabkan oleh resistensi akan menghasilkan enzim atau protein yang dapat menghancurkan antibiotik (Lubis *et al.*, 2019).

2.6 Vancomycin

Vancomycin adalah antibiotik glikopeptida yang digunakan untuk mengobati infeksi bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin yaitu MRSA. Menurut guideline Society Infectious Diseases of America (IDSA) vancomycin merupakan rekomendasi lini pertama pada MRSA. Konsentrasi terendah vancomycin adalah $\geq 10\text{mg/L}$ untuk menghindari perkembangan strain resisten dan konsentrasi tertinggi adalah 15-20 mg/L untuk meningkatkan penetrasi jaringan, meningkatkan mencapai konsentrasi target optimal (Jeffres, 2017).



Antibiotik glikopeptida memiliki spektrum antibakteri yang luas terhadap bakteri gram positif. Mekanisme kerja antibiotik glikopeptida menghambat sintesis dinding sel bakteri gram positif dengan mengikat prekursor dinding sel. Vancomycin mengandung residu aromatik (5 dari 7) dan alifatik (2 dari 7) dengan ikatan silang antara residu asam amino aromatik, residu alifatik membentuk ikatan dipeptida D-alanin (D-Ala) D-Ala-D-Ala yang berada di ujung C-terminus prekursor peptidoglikan (Gambar 2. 6). Sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri di sitoplasma, enzim racemase mengubah L-Ala menjadi D-Ala diikuti pembentukan dipeptida D-Ala-D-Ala oleh enzim ligase. Dipeptida ditambahkan ke urasil diphosphate N-acetylmuramyl-tripeptida membentuk urasil diphosphate-N-acetylmuramyl-pentapeptida, dengan penambahan N-acetylglucosamine. Glikopeptida mengekspresikan aktivitas antibakteri pada prekursor peptidoglikan. Setelah bakteri terilak molekul glikopeptida akan menghasilkan hambatan sterik yang menghambat pembentukan ikatan glikosidik β -1,4 melalui transglikosilasi dan pengikatan silang melalui transpeptidasi (Bian *et al.*, 2022).