

REVIEW ARTICLE: PENGGUNAAN ENZIM ENDOLYSIN SEBAGAI ANTIBAKTERI UNTUK MENGHILANGKAN RESISTEN BAKTERI

Nadia Gitta Paramita, Sriwidodo

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jln. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
nadiagittaparamita@gmail.com

ABSTRAK

Penggunaan Antibiotik yang kurang tepat atau yang tidak sesuai dengan dosis dapat menyebabkan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Retensi bakteri ini merupakan suatu sifat suatu bakteri dimana kehidupan sel mikroorganisme ini tidak terganggu dengan adanya aktivitas antimikroba. Bakteriovaga merupakan salah satu pembunuh natural suatu bakteri dimana bakteriovaga ini dijadikan sebagai antimikroba. Resistensi bakteri ini dapat menyebabkan sulitnya kesembuhan bagi pasien apabila terkena suatu bakteri yang sudah bermutasi. Endolysin merupakan suatu enzim pada bakteriofaga yang dapat melisis bakteri dan merupakan kandidat terbesar untuk melawan resistensi bakteri. Endolysin diketahui dapat melawan bakteri patogen gram positif dimana akan mengurangi resiko resistensi bakteri akibat penggunaan antibiotik yang tidak tuntas.

Kata kunci: Bakteriofaga, Endolysin, Resistensi

ABSTRACT

The use of improper antibiotics can lead to bacterial resistance to antibiotics. This bacterial retention is the condition performed against bacteria in the environment that is not disturbed by the presence of antimicrobial activity. Bakteriovaga is one of the natural killers where bacteria are used as antimicrobials. This bacterial resistance can produce difficult difficulties for patients who secrete mutated bacteria. Endolysin is an enzyme in bacteria that can lyse bacteria and is the largest drug to fight bacterial resistance. Endolysin may fight gram-positive bacterial pathogens in which it reduces the risk of resistance to unfinished bacteria.

Keywords: *Bacteriophage, Endolysin, Resistance*

Diserahkan: 4 Juli 2018, **Diterima** 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Pada lima dekade terakhir, pemakaian antibiotika mengalami kenaikan yang cukup tinggi. Hal ini sudah terjadi di berbagai negara, tidak hanya terjadi di Indonesia, melainkan pada negara-negara maju seperti Amerika Serikat juga menjadi masalah. Total 50 dari 150 peresepan

antibiotika merupakan peresepan yang tidak diperlukan (*unnecesecery prescribing*) setiap tahunnya di Amerika Serikat yang disebutkan oleh *The Center for Disease Control and Prevention* (Akalin, 2002).

Penggunaan antibiotika yang tidak diperlukan dan tidak sesuai dengan dosis dapat meningkatkan resiko resistensi

bakteri dan dapat meningkatkan resiko kematian (*greater risk of death*) dan perpanjangan penyakit (*prolonged illness*). Resistensi bakteri ini dapat menyebar secara mudah dengan adanya kemudahan transportasi dan globalisasi, akhirnya akan meningkatkan jumlah masyarakat yang terinfeksi dalam suatu lingkungan tertentu (Deshpande, J. D., Joshi, 2011).

Tidak terhambatnya perkembangan bakteri dengan pemberian antibiotik dapat dikatakan sebagai resistensi bakteri terhadap antibiotik. Resistensi dua atau lebih obat atau klasifikasi obat dapat didefinisikan sebagai *multiple drugs resistance*. Untuk resistensi bakteri terhadap obat antibiotika yang belum pernah dipaparkan dapat disebut dengan *cross resistance* (Tripathi, 2013).

Resistensi bakteri terjadi ketika suatu bakteri berubah dan bermutasi sehingga menyebabkan turunnya atau hilangnya efektifitas suatu obat, senyawa kimia, atau bahan lainnya yang dapat mengobati atau mencegah terjadinya infeksi. Kadar hambat minimal perkembangan bakteri dapat ditentukan oleh tingkat kepekaan bakteri. (Bari, S. B., Mahajan, B. M., Surana, 2008).

Infectious Disease society of America (IDSA) mengatakan bahwa salah satu ancaman terbesar kesehatan manusia di seluruh dunia adalah *multidrug resistance* (MDR) (Spellberg et al., 2011). Pasien

yang terinfeksi dengan bakteri MDR sangat lebih berbahaya. Penggunaan antibiotik dengan spektrum lebih luas dapat meningkatkan tingkat MDR bakteri yang lebih tinggi (Bodi, Ardanuy, & Rello, 2001; Vardakas, Rafailidis, Konstantelias, & Falagas, 2013).

Salah satu yang dapat dimanfaatkan untuk identifikasi antimikroba baru yaitu adalah bakteriofag dimana bakteriofag ini merupakan pembunuh alami bagi bakteri. *Lytic Bakteriofage* dapat mengkodekan suatu enzim litik peptidoglikan yang dimana enzim ini dapat mendegradasi dinding sel bakteri dalam beberapa tahapan siklus infeksi dari mikroba (Gerstmans, Rodriguez-Rubio, Lavigne, & Briers, 2016).

Endolysin

Endolysin merupakan suatu enzim yang digunakan oleh bakteriofag untuk mendegradasi dari dalam peptidoglikan pada bakteri inang yang dapat melisis sel bakteri dan mengeluarkan (melepaskan) progeni virion pada siklus akhir replikasi bakteri. Endolysin dapat mengakses peptidoglikan dan menghancurkan gram positif bakteri dikarenakan tidak adanya membran luar pada dinding sel bakteri (Schmelcher, Donovan, & Loessner, 2012).

Protein endolysin, yang berfungsi untuk mendegradasi dinding sel induk pada

saat penyelesaian pertumbuhan litik, ditemukan di semua bakteriofag dsDNA tailed. Pekerjaan terbaru telah difokuskan pada karakterisasi protein ini dari sejumlah bakteri Gram-positif, termasuk *S. aureus*, *S. pneumoniae*, dan *L. monocytogenes* (Borysowski, Weber-Dabrowska, & Gorski, 2006; Garcia, Pimentel, & Moniz-Pereira, 2002; Loessner, 2005; Lopez & Garcia, 2004).

Lysin

Lysin memiliki massa 25-40 kDa dan termasuk kedalam domain katalitik N-terminal dan C-terminal CBD (Loessner, 2005). Lysin kebanyakan memotong ikatan glikosidik antara bagian dari gula (*endo- β -N-acetylglucosaminidase* or *N-acetylmuramidase; the "lysozymes"*) atau ikatan *glycan-peptide* (*N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase* (or "*amidases*")). Pada tekanan turgor yang tinggi pada bakteri Gram-positif dapat menyebabkan lisis sel yang cepat akibat pembelahan PG (Koch, 2003).

Phage K (LysK)

LysK merupakan hasil kloning suatu phage dan secara heterologis di ekspresikan dalam bakteri *E. Coli* (de Ruyter, Kuipers, & de Vos, 1996). LysK ini di identifikasi dari genome fage K dalam *Lactococcus lactis* (Flaherty et al., 2005).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Flaherty pada tahun 2005 didapatkan bahwa rekombinan LysK yang berasal dari lactococi secara enzimatis aktif dan mampu menurunkan (mendegradasi) dinding sel staphylococcal. LysK yang mengandung LysK dapat membunuh bakteri staphylococcy secara luas, termasuk MRSA dan strain patogen *S. Aureus* (O'Flaherty, Coffey, Meaney, Fitzgerald, & Ross, 2005).

Phage ϕ 11 (Murein Hydrolase)

Domain sentral dari enzim ϕ 11 menampilkan beberapa kesamaan urutan dengan *N-acetylmuramyl-L-alanine* yang telah diketahui, dan Domain C-terminal homolog dengan sinyal dinding sel target lysostapin (Ramadurai & Jayaswal, 1997).

Aktifitas hidrolase ϕ 11 secara fungsional mirip dengan α -lytic protease dan amidase protease dan dapat melisis dinding staphylococcal (Li et al, 1997).

Phage ϕ 5 (LysH5)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Obeso pada tahun 2008, dikatakan bahwa LysH5 mampu untuk mendegradasi dinding sel *strain* inang bakteri dan juga mampu untuk melepaskan seluruh *strain S.aureus* pada manusia atau pada sapi (Obeso, Martínez, Rodríguez, & García, 2008).

LysH5 juga dapat menghambat pertumbuhan dari *S.aureus* pada susu. Protein endolisin ϕ 5 menunjukkan kesamaan substansial dengan phage *S. Aureus* lainnya (contohnya pada Lys WMY). Tetapi, LysH5 ini hanya aktif melawan *Staphylococcus* yang menunjukkan dinding sel yang berbeda dengan sinyal pengenalannya (Yokio, 2005).

Phage ϕ 1 (PlyV12)

PlyV12 berasal dari bakteriofage ϕ 1 yang menginfeksi sel inang dimana sel inangnya ini yaitu berasal dari strain *E. Faecali*. PlyV12 ini juga dapat melisis resisten antibakteri vancomycin (Yoong, Schuch, Nelson, & Fischetti, 2004).

PlyV12 mempunyai aktifitas maksimal pada pH 6 sambil memperhatikan aktifitas parsialnya namun signifikan pada pH 5,0 dan 7,5. Aktifitasnya akan menurun secara cepat pada pH yang lebih tinggi, hal ini dapat mengakibatkan inaktivasi dekat pada pH 8,5 pada profil yang umum diantara lisin bakteriofag (Loeffler, Djurkovic, & Fischetti, 2003).

PlyV12 mempunyai aktivitas antibakteri dan *lethal activity* melawan bakteri patogen yang lain seperti *S. Pyrogenesis* dan Streptococci (grup B, C, E, dan G). Pada penelitian yang dilakukan oleh Yoong pada tahun 2004 didapatkan hasil atas saran penggunaan PlyV12 yang memiliki

aktivitas melawan spesies bakteri Enterococcus (Yoong, Schuch, Nelson, & Fischetti, 2006).

SIMPULAN

Bahasan di atas dapat disimpulkan bahwa penggunaan endolysin (endoleptin) pada bakteri untuk mendegradasi atau memecah peptidoglikan pada bakteri dapat menjadi pilihan lain untuk melawan bakteri-bakteri yang sudah resisten terhadap antibiotik. Contohnya penggunaan LysK untuk *Staphylococci* (*S. Aureus*), Phage ϕ 11 (*Murein Hydrolase*) pada *Staphylococcal*, LysH5 pada seluruh strain *S.aureu*, PlyV12 pada *S. Pyrogenesis* dan Streptococci (grup B, C, E, dan G).

DAFTAR PUSTAKA

- Akalin, E. 2002. Surgical prophylaxis: the evolution of guidelines in an era of cost containment. *Journal of Hospital Infection*, 50(1), S3–S7.
- Bari, S. B., Mahajan, B. M., Surana, S. J. 2008. No Title Resistance to antibiotic : A challenge in chemotherapy. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 24(1), 3–11.
- Bodi, M., Ardanuy, C., & Rello, J. 2001. Impact of Gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. *Critical Care Medicine*, 29(4 Suppl), N82–N86.
- Borysowski, J., Weber-Dabrowska, B., & Gorski, A. 2006. Bacteriophage endolysins as a novel class of antibacterial agents. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 231(4), 366–377.

- de Ruyter, P. G., Kuipers, O. P., & de Vos, W. M. 1996. Controlled gene expression systems for *Lactococcus lactis* with the food-grade inducer nisin. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(10), 3662–3667. [https://doi.org/0099-2240/96/\\$04.00](https://doi.org/0099-2240/96/$04.00) 10
- Deshpande, J. D., Joshi, M. 2011. Antimicrobial Resistance : The Global Public Health Challenge. *International Journal of Student Research*, 1(2), 41–44.
- Flaherty, S. O., Ross, R. P., Meaney, W., Fitzgerald, G. F., Coffey, a, & Elbreki, M. F. 2005. Potential of the Polyvalent Anti- Staphylococcus Bacteriophage K for Control of Antibiotic-Resistant Staphylococci from Hospitals Potential of the Polyvalent Anti-Staphylococcus Bacteriophage K for Control of Antibiotic-Resistant Staphylococci from Hospi, 71(4), 1836–1842.
- Garcia, M., Pimentel, M., & Moniz-Pereira, J. 2002. Expression of Mycobacteriophage Ms6 lysis genes is driven by two sigma (70)-like promoters and is dependent on a transcription termination signal present in the leader RNA. *Journal of Bacteriology*, 184(11), 3034–3043.
- Gerstmans, H., Rodriguez-Rubio, L., Lavigne, R., & Briers, Y. 2016. From endolysins to Artilysin(R)s: novel enzyme-based approaches to kill drug-resistant bacteria. *Biochemical Society Transactions*, 44(1), 123–128. <https://doi.org/10.1042/BST20150192>
- Koch, A. L. 2003 Trends Microbiol. 11, 166–170.
- Li, S., Norioka, S., and Sakiyama, F. (1997) J. Biochem. (Tokyo) 122, 772-778
- Loeffler, J. M., Djurkovic, S., & Fischetti, V. A. 2003. Phage lytic enzyme Cpl-1 as a novel antimicrobial for pneumococcal bacteremia. *Infection and Immunity*, 71(11), 6199–6204.
- Loessner, M. J. 2005. Bacteriophage endolysins--current state of research and applications. *Current Opinion in Microbiology*, 8(4), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.06.002>
- Lopez, R., & Garcia, E. 2004. Recent trends on the molecular biology of pneumococcal capsules, lytic enzymes, and bacteriophage. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(5), 553–580. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.05.002>
- O’Flaherty, S., Coffey, A., Meaney, W., Fitzgerald, G. F., & Ross, R. P. 2005. The recombinant phage lysin LysK has a broad spectrum of lytic activity against clinically relevant staphylococci, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 187(20), 7161–7164. <https://doi.org/10.1128/JB.187.20.7161-7164.2005>
- Obeso, J. M., Martínez, B., Rodríguez, A., & García, P. 2008. Lytic activity of the recombinant staphylococcal bacteriophage ΦH5 endolysin active against *Staphylococcus aureus* in milk. *International Journal of Food Microbiology*, 128(2), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.08.010>
- Ramadurai, L., & Jayaswal, R. K. 1997. Molecular cloning, sequencing, and expression of *lytM*, a unique autolytic gene of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 179(11), 3625–3631. <https://doi.org/10.1128/jb.179.11.3625-3631.1997>
- Schmelcher, M., Donovan, D. M., & Loessner, M. J. 2012. Bacteriophage

- endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiology*, 7(10), 1147–1171.
<https://doi.org/10.2217/fmb.12.97>
- Spellberg, B., Blaser, M., Guidos, R. J., Boucher, H. W., Bradley, J. S., Eisenstein, B. I., ... Gilbert, D. N. 2011. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52 Suppl 5, S397–S428.
<https://doi.org/10.1093/cid/cir153>
- Tripathi, K. 2013. *Essentials of Medical Pharmacology*. (KD Tripathi, Ed.) (Seventh Ed). New Dehli, India: Jaypee Brothers.
<https://doi.org/10.5005/jp/books/12021>
- Vardakas, K. Z., Rafailidis, P. I., Konstantelias, A. A., & Falagas, M. E. 2013. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *The Journal of Infection*, 66(5), 401–414.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>
- Yokoi, K., Kawahigashia, N., Uchidaa, M., Sugaharaa, K., Shinoharaa, M., Kawasakib, K., Nakamurac, S., Taketod, A., Kodaira, K., 2005. The two-component cell lysis genes holW_{MY} and lysW_{MY} of the Staphylococcus warneri M phage fW_{MY}: cloning, sequencing, expression, and mutational analysis in Escherichia coli. *Gene* 351, 97–108
- Yoong, P., Schuch, R., Nelson, D., & Fischetti, V. A. 2004. Identification of a broadly active phage lytic enzyme with lethal activity against antibiotic-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium. *Journal of Bacteriology*, 186(14), 4808–4812.
<https://doi.org/10.1128/JB.186.14.4808-4812.2004>
- Yoong, P., Schuch, R., Nelson, D., & Fischetti, V. A. 2006. PlyPH, a bacteriolytic enzyme with a broad pH range of activity and lytic action against Bacillus anthracis. *Journal of Bacteriology*, 188(7), 2711–2714.
<https://doi.org/10.1128/JB.188.7.2711-2714.2006>