

Pengembangan dan Tantangan Penggunaan Enzim *Serratiopeptidase* Sebagai Antiinflamasi di Era Masa Kini: *Literature Review*

Faisal Akhmal Muslikh^{1*)}, Sukardiman²

¹Mahasiswa Magister Ilmu Farmasi, Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

²Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

*) E-mail: faisalakhmus16@gmail.com

ABSTRAK

Enzim merupakan protein yang mengatur serta menjalankan proses metabolisme secara langsung atau tidak langsung dalam tubuh. Penggunaan enzim sebagai agen terapi mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan obat konvensional karena enzim mempunyai spesifitas dan afinitas tinggi terhadap targetnya sehingga mengurangi toksisitasnya. Salah satu enzim yang memiliki keuntungan dalam bidang kesehatan adalah enzim *serratiopeptidase* yang berpotensi sebagai anti inflamasi. Pencarian artikel menggunakan database Google Scholar, Scienccedirect, SAGE journal dan Pubmed menggunakan kata kunci "*Serratiopeptidase enzyme*"; "*inflammation*". Didapatkan 10 artikel yang menjelaskan bahwa enzim *Serratiopeptidase* telah terbukti memberikan efek antiinflamasi dengan mengurangi sitokin inflamasi dan molekul adhesi, sehingga mengatur pergerakan sel inflamasi ke tempat peradangan yang dituju, secara uji klinis dapat mengurangi pembengkakan edema dan metabolisme jaringan parut dalam tubuh.

Kata kunci: enzim *serratiopeptidase*; antiinflamasi; pengembangan; tantangan.

Development and Challenges of Using *Serratiopeptidase* Enzymes as Anti-Inflammatory in the Present Era: Literature Review

ABSTRACT

Enzymes are proteins that control and carry out metabolic activities in the body, either directly or indirectly. Enzymes have various advantages over traditional pharmaceuticals in terms of therapeutic efficacy and toxicity. They have great specificity and affinity for their target, minimizing toxicity. Use the terms "*Serratiopeptidase enzyme*" and "*inflammation*" to search publications in Google Scholar, Scienccedirect, SAGE journal, and Pubmed databases. According to ten articles, the *serratiopeptidase* enzyme has been shown to have an anti-inflammatory effect by reducing inflammatory cytokines and adhesion molecules, thereby regulating the movement of inflammatory cells to the site of inflammation, which in clinical trials can reduce swelling of edema and metabolism of scar tissue in the body.

Keywords: *Serratiopeptidase enzyme*, Anti-inflammatory, Development, Challenge.

1. PENDAHULUAN

Enzim merupakan bagian penting dalam bentuk protein yang mengatur serta menjalankan proses metabolisme secara langsung atau tidak langsung [1]. Enzim mengontrol banyak fungsi fisiologis seperti pencernaan, metabolisme, imunologi, reproduksi dan pernapasan [1]. Enzim dihasilkan oleh organ-organ pada hewan, tanaman, dan mikroba yang secara katalitik menjalankan berbagai reaksi, seperti hidrolisis, oksidasi, reduksi, isomerasi, adisi, transfer radikal, pemutusan rantai karbon [2,3].

Enzim mirip halnya protein lain, disintesis oleh jaringan tubuh dengan tujuan memenuhi kebutuhan metabolik. Enzim dengan spesifisitas, afinitas, dan katalitik efisiensi yang tinggi sangat diperlukan pada

berbagai macam proses kimia guna menopang kehidupan dan mempercepat reaksi kimia. Seluruh karakteristik enzim ini merupakan fokus utama dari semua pengembangan obat-obatan dengan tujuan untuk mengatasi penyakit. Lebih dari satu jaringan/organ bisa mensintesis satu atau lebih banyak enzim. Konsumsi teratur yang berasal dari enzim dan makanan kaya enzim dapat membantu melindungi tubuh dari kemungkinan terjangkitnya penyakit [4].

Enzim berfungsi sebagai katalisator, yaitu senyawa yang mempercepat reaksi kimia [5]. Suatu enzim bisa mempercepat reaksi 10⁸-10¹¹ kali lebih cepat dibandingkan ketika reaksi tersebut tidak

menggunakan katalis. Seperti katalis lainnya, enzim juga menurunkan atau memperkecil energi aktivasi suatu reaksi kimia [6]. Dalam reaksi tersebut enzim mengubah senyawa yang selanjutnya disebut substrat menjadi suatu senyawa yang baru yaitu produk, namun enzim tidak ikut berubah dalam reaksi tersebut [7]. Setiap enzim memiliki aktivitas maksimum pada suhu tertentu, aktivitas enzim akan semakin meningkat dengan bertambahnya suhu hingga suhu optimum tercapai. Setelah itu kenaikan suhu lebih lanjut akan menyebabkan aktivitas enzim menurun [8].

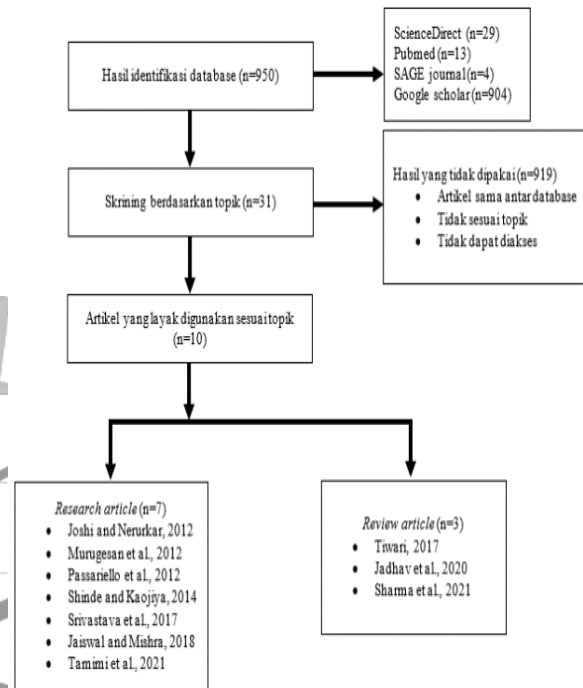
Penggunaan enzim sebagai agen terapi mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan obat konvensional karena enzim mempunyai spesifitas dan afinitas tinggi terhadap targetnya sehingga mengurangi toksisitasnya. Disamping itu kemampuan katalitiknya memungkinkan enzim untuk mengubah senyawa target menjadi produk yang diinginkan dalam waktu singkat sehingga memungkinkan untuk penggunaan enzim dalam jumlah kecil. Perkembangan teknologi DNA dan produksi protein rekombinan menjadi tonggak awal pengembangan enzim sebagai agen terapi [4].

Serratiopeptidase juga dikenal sebagai *serratia peptidase*, *serrapeptidase*, atau *serrapeptase* merupakan enzim *peptidase* yang diisolasi dari *Serratia* sp. HY-6 [9] dan *enterobacteria* non-patogen *Serratia* E-15 [10]. Berasal dari saluran usus ulat sutera Jepang [11]. *Serrapeptase* memiliki efek antiinflamasi yang spesifik, unggul dari enzim proteolitik, *serrapeptase* digunakan untuk melarutkan jaringan seperti jaringan parut, fibrosis, pembekuan darah, kista dan plak arteri [12].

2. METODE PENELITIAN

Penulis melakukan pencarian referensi dari Google Scholar, Sciencedirect, SAGE journal dan Pubmed menggunakan kata kunci "*Serratiopeptidase enzyme*"; "*inflammation*" yang akan menghasilkan jurnal terkait peran enzim *serratiopeptidase* dalam inflamasi. Adapun batasan dalam penulisan artikel ini berdasarkan ketentuan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditentukan oleh penulis. Kriteria inklusi meliputi tahun artikel dari 2011-2021, berbahasa inggris, original artikel dan review artikel serta mencakup materi mengenai peran enzim *serratiopeptidase* sebagai antiinflamasi, sedangkan kriteria eksklusi meliputi tahun artikel yang diluar rentang 2011-

2021, tidak berbahasa inggris, selain original artikel dan review artikel, serta tidak mencakup materi mengenai peran enzim *serratiopeptidase* sebagai antiinflamasi. Hasil pencarian artikel didapat total 950 artikel dari 4 database tersebut, tetapi yang digunakan untuk bahan *review* sebanyak 10 artikel, karena artikel tersebut layak dengan topik yang digunakan untuk penulisan artikel ini.



Gambar 1. Prisma guideline dari pencairan artikel

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Enzim merupakan protein yang memiliki kemampuan katalitik yang luar biasa dan memberikan implikasi yang kuat dalam perawatan kesehatan modern, terapi berbasis enzim menjadi pengobatan modern terutama karena selektivitas dan efisiensi yang dimiliki [13], selain itu enzim digunakan dalam terapi pengobatan karena pengikatan target yang kuat dan spesifitas dan kemampuan katalitik untuk mengubah banyak molekul target menjadi afektor yang diinginkan [14].

Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan terhadap cedera dan infeksi. Sistem imun merespon dengan cepat terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh serta cedera jaringan dengan mengaktifkan sel-sel imun dan mediator inflamasi ke target yang dituju. Sehingga, inflamasi dianggap sebagai proses pembersihan tubuh dengan tujuan untuk menjaga homeostasis tubuh. Gangguan pada

proses inflamasi ini akan menimbulkan berbagai penyakit, salah satunya seperti artritis, sinusitis dan bronchitis [1].

Enzim pertama kali digunakan sebagai antiinflamasi dalam pengobatan modern pada tahun 1950-an di Amerika Serikat, pemberian tripsin secara intravena dapat meredakan inflamasi yang disebabkan oleh *rheumatoid arthritis* [13]. *Serratiopeptidase* pertama kali digunakan sebagai antiinflamasi di Jepang pada tahun 1957 [1,13]. Kemudian pada tahun 1980-an, peneliti asal Jepang dan Eropa membandingkan beberapa enzim untuk aktivitas antiinflamasi yang potensial dan didapatkan bahwa *serratiopeptidase* adalah enzim yang paling efektif untuk mengurangi respon inflamasi [13].

Serratiopeptidase (EC 3.4.24.40) juga dikenal sebagai *Serratia* E-15 *protease* atau *serralyisin*, *serratiaprotease* dan *serrapeptase* [14,15]. *Serratiopeptidase* merupakan super *protease* serin yang berasal dari *enterobacteria* non-patogen, yang ada di usus ulat sutra [14]. Bentuk yang digunakan dalam sediaan farmasi diisolasi dari *Serratia marcescens* atau *Serratia* sp. E 15 berdasarkan fermentasi atau produksi rekombinan menggunakan *Escherichia coli* [14].

Hasil dari *review* beberapa artikel mengenai enzim *serratiopeptidase* dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2. Penelitian mengenai perkembangan enzim *serratiopeptidase* sebagai antiinflamasi baik pada kondisi pra-klinik maupun klinik akan berkembang setiap tahunnya. Pada tabel 1 menjelaskan uji pra-klinik dan klinik dari enzim *serratiopeptidase* sebagai antiinflamasi dari *research article*, sedangkan pada tabel 2 menjelaskan hasil secara keseluruhan dari *review article* mengenai enzim *serratiopeptidase* sebagai agen antiinflamasi.

Serratiopeptidase telah terbukti memberikan efek antiinflamasi dengan mengurangi sitokin inflamasi dan molekul adhesi, sehingga mengatur pergerakan sel inflamasi ke tempat peradangan yang dituju [13, 14], secara uji klinis dapat mengurangi pembengkakan edema dan metabolisme jaringan paru dalam tubuh [23]. Pengembangan enzim *serratiopeptidase* ini selain sebagai agen antiinflamasi, juga digunakan sebagai antiinfeksi, antibiotik dan fibrinolitik [1,24]. *Serratiopeptidase* juga memiliki kemampuan lain untuk mengurangi jumlah neutrofil dan mengubah

viskoelastisitas dahak pada pasien dengan gangguan saluran pernapasan [14,25].

Saat ini, di Amerika, Kanada dan negara Eropa lainnya *serratiopeptidase* digunakan sebagai suplemen makanan atau bahan makanan, bukan obat [1,14]. Di Jepang enzim ini sudah dijual dengan nama dagang "Danzan" yang diproduksi oleh Takeda Chemical Industries, Ltd [26,27].

Pemberian per oral *serratiopeptidase* ini diabsorpsi ke dalam usus dan langsung didistribusikan ke aliran darah, enzim yang diubah menjadi peptide akan cenderung mengalami degradasi enzimatis di saluran cerna dan permeabilitas membran karena memiliki sifat hidrofilik. Pemberian secara oral diberikan dengan dosis 10-60 mg per hari sebelum makan atau 2 jam setelah makan, *serratiopeptidase* 10 mg setara dengan 20.000 unit aktivitas enzim [14,15].

Serratiopeptidase ini dapat mengganggu pembekuan darah, sehingga konsumsi bersamaan dengan obat pengencer darah seperti Aspirin, Coumadin (warfarin) dan Plavix (clopidogrel) harus dihindari, pengobatan alami seperti bawang putih, minyak ikan dan kunyit juga dihindari karena akan meningkatkan risiko perdarahan atau memar [15,27]. Kemungkinan efek samping dari penggunaan *serratiopeptidase* adalah nyeri sendi, anoreksia, mual, dan batuk [15,27].

Tantangan utama sebagai enzim dalam pengembangan obat adalah mempertahankan struktur dan sifat dari enzim sendiri selama proses pembuatan, penyimpanan dan pencernaan serta penyerapan di lambung dan usus. Untuk mengatasi degradasi enzim yang terjadi pada saluran cerna, *serratiopeptidase* tersedia dalam tablet salut enterik, yang terdiri dari polimer sensitif yang tetap utuh pada pH asam lambung (1.5-3.5) dan pH basa usus kecil (6.5-7.6) [15]. Pengembangan lebih lanjut perlu dilakukan mengenai optimasi enzim *serratiopeptidase* sebagai agen inflamasi dalam bentuk pemberian selain rute oral untuk menghindari degradasi enzim pada saluran cerna dan memenuhi minimum kadar pada target yang dituju.

Enzim dengan berat 51 kDa ini dapat dimurnikan dari *S. marcescens* AD-W2 yang identik dengan *serralyisin* dari *Serratia marcescens* ATCC 21074/E-15 dan didapatkan aktivitas optimal sebagai antiinflamasi pada pH 9, dan suhu 50 °C [28].

Tabel 1. Enzim serratiopeptidase pada uji pra-klinik dan klinik pada *research article* yang diperoleh

No	Jenis penelitian	Dosis <i>Serratiopeptidase</i>	Hasil	Referensi
Uji pra-klinik				
1.	<i>In vivo</i> (albino wistar rats) Induksi karagenan (0,1 ml 1% b/v) subkutan	5,4 mg/kg	<i>Serratiopeptidase</i> memiliki aktivitas dalam edema/inflamasi dengan menurunkan Persentase formasi dan penghambatan edema. Sebanding dengan aktivitas diclofenak dosis 6,75 mg/kg dan kombinasinya	[16]
2.	<i>In vivo</i> (wistar rats)	10 mg dalam sediaan gel	Mampu menghambat edema pada kaki tikus yang diinjeksi karagenan sebanding dengan gel diklofenak	[17]
3.	<i>In vitro</i> (sel makrofag RAW 254.7)	0.33 µg/ml	Mengurangi jumlah <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan gen inflamasi lainnya.	[18]
4.	<i>In vitro</i> (sel HeLa, MCF-7 dan THP1)	100 mg/ml dalam sediaan nanopartikel, di larutkan pada media sel 0,001-10 mg/ml	Nanopartikel ini menunjukkan aktivitas antikanker pada sel HeLa dan MCF-7, kemudian dapat mengurangi jumlah agen proinflamasi seperti IL-6 dan TNFα pada sel THP1	[19]
Uji klinik				
1.	Klinik (pasien yang telah cabut gigi)	10 mg	Memberikan efek minimal pada inflamasi yang terjadi pasca operasi, namun aktivitas ini lebih rendah dibandingkan deksametason	[20]
2.	Klinik (pasien yang telah cabut gigi)	10 mg (3x1 sehari)	Mampu melarutkan jaringan yang rusak dan mati untuk proses penyembuhan	[21]
3.	Klinik (pasien dengan diagnosis peri-implantitis)	2 x 5mg setiap 12 jam selama 15 hari	Pemberian kombinasi <i>serratiopeptidase</i> dan antibiotik dapat menurunkan agen inflamasi (IL-1, IL-6, TNFα) dan GCF	[22]

Tabel 2. Hasil kesimpulan dari *review article* mengenai enzim *serratiopeptidase*

No.	Referensi	Hasil kesimpulan artikel
1.	[13]	Enzim <i>serratiopeptidase</i> merupakan antiinflamasi spectrum luas dengan efek samping minimal dan komplikasi minimal.
2.	[1]	Enzim proteolitik <i>serratiopeptidase</i> banyak digunakan dalam berbagai pengobatan dan gangguan kesehatan dalam beberapa decade ini. Studi <i>in vitro</i> , pra-klinik, klinis terkontrol maupun tidak terkontrol menunjukkan bahwa enzim ini memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antibiofilm, dan analgesik.
3.	[14]	<i>Serratiopeptidase</i> merupakan kandidat terapi yang menjanjikan untuk pengobatan imunomodulator, antiinflamasi, mukolitik, antifibrotik, antitrombotik, dan antivirus.

4. KESIMPULAN

Serratiopeptidase dikenal sebagai *serratia peptidase*, *serrapeptidase*, atau *serrapeptase* yang merupakan enzim *peptidase* dengan potensi aktivitas antiinflamasi yang spesifik, unggul dari enzim proteolitik, *serrapeptase* digunakan untuk melarutkan jaringan seperti jaringan parut, fibrosis, pembekuan darah, kista dan plak arteri. Dari hasil artikel yang ditemukan, *Serratiopeptidase* telah terbukti memberikan efek antiinflamasi dengan mengurangi sitokin inflamasi dan molekul adhesi, sehingga mengatur pergerakan sel inflamasi ke tempat peradangan yang dituju, secara uji klinis dapat mengurangi pembengkakan edema dan

metabolisme jaringan parut dalam tubuh. Enzim ini sudah terdapat obat komersial yang umum dikonsumsi "Danzen". Tantangan utama sebagai enzim dalam pengembangan obat adalah mempertahankan struktur dan sifat dari enzim sendiri selama proses pembuatan, penyimpanan dan pencernaan serta penyerapan di lambung dan usus karena pemberian secara oral dapat mendegradasi enzim dan mengurangi aktivitas efek yang diharapkan.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

6. PENDANAAN

-

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Jadhav SB, Shah N, Rathi A, Rathi V, Rathi A. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. *Biotechnology Reports*. 2020; 00544.
- Sumardjo D. Pengantar Kimia Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran. EGC; 2009.
- Supriyatna A, Jauhari AA, Holydaziah D. Aktivitas enzim amilase, lipase, dan protease dari larva *Hermetia illucens* yang diberi pakan jerami padi. *Jurnal Istek*. 2015; 9(2).
- Purwani NN. Enzim: Aplikasi Di Bidang Kesehatan Sebagai Agen Terapi. *Quantum: Jurnal Inovasi Pendidikan Sains*. 2018; 9(2): 168-176.
- Marks DB, Smith AD. *Biokimia Kedokteran Dasar: Suatu Pendekatan Klinis*, Penerjemah Suyono J, Sadikin V, Mandera LI. Jakarta: EGC; 2000.
- Poedjiadi A, Supriyanti FMT. *Dasar-Dasar Biokimia*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta; 2009.
- Palmer T. *Understanding Enzyme Third Edition*. Ellis Horwood Limited. England; 1991.
- Megiandari A. *Isolasi Dan Pencirian Enzim Protease Keratinolitik Dari Usus Biawak Air (Tesis)*. bogor: Jurusan Kimia FMIPA. IPB; 2009.
- Lane J. Serratiopeptidase [technical bulletin]. <http://www.sedonalabs.com/PDF/TBserratiopeptidase.pdf> [18 Januari 2022].
- Rao MB, Tanksale AM, Ghatge MS, Deshpande VV. Molecular and biotechnological aspect of microbial proteases. *Microbiol Mol Biol Review*. 1998; 62:597-635. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. 2017; 6(3):148-151.
- Artika W. Produksi dan pengukuran aktivitas protease dari isolat bakteri bkl-1 dan bku-31. *Jurnal Biologi Edukasi*. 2010; 2(3): 36-40.
- El-Hamid AHS, Ahmed HA, Sadek KM, El-Bestawy AR, Ellakany HF. Impact of serratiopeptidase treatment on performance and health parameters in broiler chickens. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2014; 26: 84-90.
- Tiwari M. The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2017; 12(3): 209-215.
- Sharma C, Nagoor MMF, Goyal SN, Jha N, Ojha SK. Serratiopeptidase, a serine protease anti-inflammatory, fibrinolytic, and mucolytic drug can be a useful adjuvant for management in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:1188.
- Bhagat S, Agarwal M, Roy V. Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidence. *International Journal of Surgery*. 2013; 11(3): 209-217.
- Joshi KK, Nerurkar RP. Anti-inflammatory effect of the serratiopeptidase--rationale or fashionable: a study in rat paw oedema model induced by the carrageenan. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 2012;56(4):367-374.
- Shinde UA, Kanojiya SS. Serratiopeptidase niosomal gel with potential in topical delivery. *Journal of pharmaceutics*. 2014.
- Srivastava S, Singh D, Patel S, Singh MR. Treatment of rheumatoid arthritis by targeting macrophages through folic acid tailored superoxide dismutase and serratiopeptidase. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017;41:431-435.
- Jaiswal S, Mishra P. Co-delivery of curcumin and serratiopeptidase in HeLa and MCF-7 cells through nanoparticles show improved anti-cancer activity. *Materials Science and Engineering*. 2018; 92:673-684.
- Murugesan K, Sreekumar K, Sabapathy B. Comparison of the roles of serratiopeptidase and dexamethasone in the control of inflammation and trismus following impacted third molar surgery. *Indian Journal of Dental Research*. 2012; 23(6):709.
- amimi Z, Al-Habashneh R, Hamad I, Al-Ghazawi M, Kharashgeh H. Efficacy of serratiopeptidase after impacted third molar surgery: a randomized controlled clinical trial. *BMC oral health*. 2021; 21(1): 1-9.
- Passariello C, Lucchese A, Pera F, Gigola P. Clinical, microbiological and inflammatory evidence of the efficacy of combination therapy including serratiopeptidase in the treatment of periimplantitis. *European Journal of Inflammation*. 2012;10(3):463-472.
- Gupte V, Luthra U. Analytical techniques for serratiopeptidase: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2017;7(4):203-207.
- Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, Yarlagadda PK. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2014;228(10):1083-1099.
- Nakamura S, Hashimoto Y, Mikami M, Yamanaka E, Soma T, Hino M, Azuma A, Kudoh S. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase in patients with chronic airway disease. *Respirology*. 2003;8(3):316-320.
- Kee WH, Tan SL, Lee V, Salmon YM. The treatment of breast engorgement with Serrapeptase (Danzen): a randomised double-blind controlled trial. *Singapore Med J*. 1989; 30(1):48-54.
- Wong C. What Is Serrapeptase? The silkworm enzyme believed to reduce pain and inflammation. Diakses pada tanggal 18 Januari 2021 13.20. <https://www.verywellhealth.com/serrapeptase-89513>. 2012; 1(1).
- Chander D, Khousla JK, Koul D, Hossain MM, Dar MJ, Chaubey A. Purification and characterization of thermoactive serratiopeptidase from *Serratia marcescens* AD-W2. *AMB Express*. 2021; 11(1):1-10.