

Review

Aktivitas Antibakteri dari Bakteriosin *Lactobacillus* Spp. terhadap Bakteri Resistan

Antibacterial Activity of Lactobacillus Spp. Bacteriocin Against Resistant Bacteria

Allysa Shavira¹, Adi Imam Cahyadi^{2*}, Sarasati Windria^{1,2}

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

²Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Divisi Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km. 21, Jatinangor Hegarmanah, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia 45363

Telepon 022-7796373, 7795594, Fax. 022-7795595

*Corresponding author; Email: adi.imam@unpad.ac.id

Naskah diterima: 30 Desember 2020, direvisi: 30 Januari 2022, disetujui: 3 Februari 2022

Abstract

Antibiotic resistance is a critical issue that has been the topic of research in recent years, where one of the causes of antibiotic resistance is the continuous use of antibiotics with inappropriate doses. One alternative that has the opportunity to fight resistant bacteria is to use bacteriocins. Bacteriocins are biologically active protein compounds, have a small molecular weight, and have antibacterial properties that are generally bactericidal. This research was conducted using a literature review method from the literature under the research topic. The results showed that many bacteriocins were produced by lactic acid bacteria, one of which was from the genus *Lactobacillus*, such as *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. coryniformis*, and *L. crustorum*, which had beneficial characteristics such as stability to pH and temperature and able to work at broad-spectrum by inhibiting the growth of Gram-positive and Gram-negative bacteria that are resistant to antibiotics, and generally have an antibacterial mechanism through the formation of pores that will affect the permeability of cell membranes and ultimately cause cell death.

Keywords: antibacterial; bacteriocin; *Lactobacillus*; resistant bacteria.

Abstrak

Resistensi antibiotik merupakan isu yang genting dijadikan topik penelitian beberapa tahun belakangan ini, dimana salah satu penyebab terjadinya resistensi antibiotik adalah penggunaan antibiotik secara terus menerus dengan dosis yang tidak tepat. Salah satu alternatif yang memiliki peluang untuk melawan bakteri resisten adalah dengan menggunakan bakteriosin. Bakteriosin merupakan senyawa protein yang secara biologis aktif, memiliki berat molekul kecil dan memiliki sifat antibakteri yang umumnya bersifat bakterisidal. Penelitian ini dilakukan dengan metode kajian pustaka dari literatur yang sesuai dengan topik penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa bakteriosin banyak dihasilkan oleh bakteri asam laktat, salah satunya dari genus *Lactobacillus*, seperti *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. coryniformis*, dan *L. crustorum*, yang memiliki karakteristik menguntungkan seperti stabil terhadap pH dan suhu dan mampu bekerja pada spektrum luas dengan menghambat pertumbuhan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif yang resisten terhadap antibiotik, dan pada umumnya memiliki mekanisme antibakteri melalui pembentukan pori-pori yang akan mempengaruhi permeabilitas membran sel dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel.

Kata kunci: antibakteri; bakteriosin; bakteri resisten; *Lactobacillus*.

Pendahuluan

Resistensi bakteri terhadap antibiotika merupakan pertumbuhan bakteri yang tidak terhambat atau tidak dapat dihentikan dengan penggunaan antibiotik. Antibiotik merupakan suatu senyawa yang dapat membunuh atau mencegah pertumbuhan bakteri yang dapat digunakan oleh hewan atau manusia sebagai pengobatan terhadap infeksi dari bakteri patogen (Chotiah, 2013). Resistensi bakteri dapat terjadi pada satu agen antibiotik atau terhadap berbagai agen antibiotik atau dikenal sebagai *multi-drug resistant* (MDR), yang terjadi apabila ada perubahan pada bakteri yang menyebabkan turun atau hilangnya efektivitas antibiotik.

Penggunaan antibiotik spektrum luas pada hewan dapat mempengaruhi bakteri komensal dalam saluran pencernaan hewan, dimana bakteri komensal juga ikut terbunuh (Imran, 2016). Antibiotik yang digunakan sebagai *antibiotic growth promotor* (AGP) pada hewan ternak dapat menyisakan residu dan berdampak negatif terhadap masyarakat sebagai konsumen dari produk ternak (Chotiah, 2013). Adanya residu pada produk ternak dapat menimbulkan reaksi hipersensitifitas, keracunan, dan juga meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik menyebabkan diperlukannya agen antibiotik baru atau alternatif lain yang dapat digunakan untuk melawan infeksi bakteri, khususnya bakteri yang resistan terhadap antibiotik yang sudah ada. Mikroorganisme diketahui dapat menghasilkan berbagai zat atau molekul yang bersifat antibiotik yang berfungsi untuk mempertahankan hidup dan bersaing dengan mikroorganisme lain, untuk mendapatkan nutrisi. Salah satu substansi yang dihasilkan oleh mikroorganisme adalah bakteriosin (Rameshkumar *et al.*, 2016). Bakteriosin merupakan gugus protein yang secara biologis aktif, umumnya memiliki berat molekul kecil dan memiliki mekanisme kerja bakteriostatik dan bakterisidal. Bakteriosin biasanya memiliki sifat antibiotik yang bersifat filogenik atau bersifat antibiotika terhadap bakteri yang berkerabat dekat dengan bakteri penghasil. Ada juga pendapat bahwa bakteriosin juga bisa bekerja

dengan spektrum luas (Cotter *et al.*, 2013; Biswas, 2017).

Bakteriosin dianggap lebih alami dibandingkan antibiotik karena dianggap banyak kandungannya dalam makanan yang sudah dikonsumsi sejak zaman dahulu (Rameshkumar *et al.*, 2016). Bakteriosin memiliki beberapa karakteristik seperti memiliki toksisitas yang rendah, bersifat kuat, dan dapat bekerja baik pada spektrum luas atau hanya pada bakteri tertentu (Cotter *et al.*, 2013; Biswas, 2017). Bakteriosin yang sering digunakan dan dijadikan fokus penelitian merupakan bakteriosin yang dihasilkan oleh genus *Lactobacillus* (Vieco-Saiz *et al.*, 2019). *Lactobacillus* merupakan salah satu bakteri asam laktat (BAL) yang sering digunakan sebagai agen probiotik yang digunakan hewan atau manusia.

Bakteriosin memiliki potensi sebagai molekul terapeutik alternatif yang dapat digunakan pada maraknya resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik. Penemuan bakteriosin dianggap sebagai salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk melawan resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik, baik yang bersifat MDR atau melawan infeksi bakteri yang bersifat kronis (Chauhan, 2020). Oleh karena itu, dilakukan kajian pustaka terhadap potensi antibakteri bakteriosin dari genus *Lactobacillus* terhadap bakteri resistan.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dengan menggunakan metode kajian pustaka dengan menggunakan data sekunder dan pengumpulan data dilakukan dengan mencari artikel ilmiah dan jurnal melalui *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate*, *Garuda*, dan *PubMed* dengan topik penelitian yang berkaitan dengan aktivitas antibakteri dari bakteriosin yang berasal dari bakteri *Lactobacillus* spp. Pencarian dan pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*antibacterial*", "*bacteriocin*", "*Lactobacillus*", dan "*resistant bacteria*". Kriteria literature yang akan digunakan adalah literature dengan penelitian primer, menggunakan metode penelitian *in vitro*, menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, dan literatur yang dipublikasikan dari tahun 2010-2021.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik dari Bakteriosin *Lactobacillus* spp.

Bakteriosin merupakan peptida kecil yang terdiri dari 30-60 asam amino, bersifat katinoik, memiliki sifat permeabilitas, yaitu sifat yang mampu meloloskan partikel melalui membran sel nya, yang dapat diproduksi oleh bakteri Gram-positif dan bakteri Gram-negatif (Chauhan, 2020). Kebanyakan bakteriosin dari BAL berukuran kecil (<10 kDa), bersifat kationik, stabil terhadap suhu, ampifilik, dan memiliki kemampuan untuk permeabilisasi membran. Banyak bakteriosin yang dihasilkan oleh bakteri *Lactobacillus* spp. diisolasi dari saluran pencernaan manusia maupun hewan, dan juga berasal dari berbagai produk makanan fermentasi, sehingga dianggap tidak berbahaya untuk digunakan sebagai pengawet makanan atau sebagai agen antimikroba (Bendjeddou *et al.*, 2012).

Bakteriosin memiliki karakteristik yang berbeda-beda, seperti reaksi dari masing-masing bakteriosin terhadap berbagai suhu, pH, dan juga terhadap berbagai enzim atau zat kimia. Beberapa bakteri diketahui memiliki kemampuan untuk menghasilkan lebih dari satu bakteriosin (Simons *et al.*, 2020). Bakteriosin merupakan senyawa protein, sehingga aktivitas antibakterinya akan hilang atau inaktif apabila bertemu dengan enzim protease. Paracaseicin A inaktif setelah diuji dengan papain, proteinase K, pepsin, tripsin, a-chemotrypsin, dan tidak inaktif apabila diuji dengan a-amilase, katalase, atau lipase (Bendjeddou *et al.*, 2012). Adanya perbedaan dari tiap bakteriosin terhadap berbagai pH mungkin disebabkan oleh adanya interaksi elektrostatik intramolekul yang disebabkan oleh adanya disosiasi dari grup amino dan karboksil pada pH yang ekstrem, sehingga menyebabkan terjadinya denaturasi protein (Yi *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2017).

Mekanisme Kerja Antibakteri Bakteriosin *Lactobacillus* spp.

Pada umumnya bakteriosin yang dihasilkan *Lactobacillus* spp. memiliki efek bakterisidal terhadap sel target. Bakteriosin dari *Lactobacillus* spp. juga menunjukkan spektrum kerja yang luas dengan kemampuan

menghambat pertumbuhan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Mekanisme antibakteri dari bakteriosin umumnya dapat dibedakan menjadi dua; mekanisme yang melibatkan amplop sel, dan mekanisme yang melibatkan perubahan pada regulasi intraseluler (Yi *et al.*, 2016a). Kedua mekanisme ini pada akhirnya akan menyebabkan kematian sel (Mahdi *et al.*, 2019). Mekanisme yang melibatkan amplop sel dapat terjadi dengan penghambatan sintesis lipopolisakarida atau peptidoglikan, pembentukan pori-pori, dan adanya perubahan permeabilitas membrane sel. Mekanisme yang berkaitan dengan regulasi material intraseluler terjadi dengan adanya gangguan pada metabolisme DNA, RNA, protein, dan ribosom dari sel target (Cotter *et al.*, 2013).

Bakteriosin diketahui memiliki efek terhadap *proton motive force* (PMF) bakteri target. PMF merupakan gradient elektrokimia yang ada pada membran sitoplasma, mengandung gradient pH dan potensial membran yang berfungsi untuk sintesis energi dan menggerakkan ion juga metabolit lainnya (Imam *et al.*, 2018; Fatimah *et al.*, 2020).

Permukaan sel dari bakteri yang memiliki muatan negatif (anionik), merupakan target umum dari bakteriosin, yang memiliki muatan positif (kationik). Bakteriosin yang bersifat kationik dan ampifilik akan berikatan dengan bagian luar dari membran sel bakteri target melalui suatu interaksi elektrostatik, dan kemudian bakteriosin mampu mengubah permeabilitas membran sel bakteri untuk menghilangkan potensial membran dari bakteri target dan mengubah konsentrasi dari gradien proton, yang menyebabkan PMF dari bakteri target berubah dan pada akhirnya menyebabkan hilangnya gradien ion penting pada membran sel. Hal ini menyebabkan terhambatnya sintesis energi bagi bakteri dan berakhir pada kematian sel (Jiang *et al.*, 2017).

Pada penelitian Jiang *et al.* (2017), Pentocin JL-1 terhadap MRSA menunjukkan adanya efek yang ditimbulkan pada permeabilisasi membran sel. Pada penelitian dengan menggunakan *membrane potential sensitive dye DisC2* dan dengan *transmembrane pH gradient fluorescent probe BCECF*, dapat diamati saat penurunan fluoresens stabil, akumulasi pewarna di dalam

Tabel 1. Karakteristik Bakteriosin *Lactobacillus* spp.

Bakteriosin	Spesies <i>Lactobacillus</i>	Karakteristik	Sumber
Paracasein A	<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> BMK2005	Memiliki massa molekular 2.462 kDa, termostabil, (60, 80, 100 selama 5, 10, dan 20 menit), aktif pada pH 2-5 kebawah.	Bendjeddou <i>et al.</i> , 2012
Plantaricin ZJ008	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Memiliki massa molekular 1.334 kDa, termostabil, aktif pada pH 4-5, menurun pada pH 6-12	Zhu <i>et al.</i> , 2014
Lactocin MXJ 32A	<i>Lactobacillus coryniformis</i> MXJ 32	Massa molekular 3,25 kDa, termostabil, aktivitas antibakteri kuat pada pH 2-5	Lü <i>et al.</i> , 2014
Lactocin XN8-A	<i>Lactobacillus coryniformis</i> XN8	Massa molekular 3,1 kDa, termostabil pada 60, 80, 100, dan 120, dan memiliki aktivitas antibakteri kuat pada pH 4-6.	Yi <i>et al.</i> , 2016a
Bacteriocin MN047-A	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	Massa molekular 1,7 kDa, termostabil, aktivitas antibakteri kuat pada pH 2-7	Yi <i>et al.</i> , 2016b
Pentocin JL-1	<i>Lactobacillus pentosus</i> JL-1	Massa molekular 2.98 kDa, themrostabil, kuat pada pH 5-7	Jiang <i>et al.</i> , 2017
Salivaricin LHM	<i>Lactobacillus salivarius</i>	Massa molekular 13.5 kDa, termostabil, aktivitas antibakteri kuat pada pH 4-9	Mahdi <i>et al.</i> , 2019
SLG10	<i>Lactobacillus plantarum</i> SLG10	Massa molekular 1.42 kDa, termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-7	Pei <i>et al.</i> , 2020
BM1300	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	Termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-11	Lu <i>et al.</i> , 2020
BM1122	<i>Lactobacillus crustroum</i> MN047	Termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-11.	Lu <i>et al.</i> , 2020
BM1829	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	Massa molekular 9.5 kDa, termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-11	Yan <i>et al.</i> , 2021
BM1029	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	Termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-10	Yan <i>et al.</i> , 2021
BMP32r	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	Termostabil, aktivitas antibakteri kuat pada pH 6-8	Qiao <i>et al.</i> , 2020
Salivaricin mmaye1	<i>Lactobacillus salivarius</i> SPW1	Termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-10	Wayah & Philip, 2018
LiN333	<i>Lactobacillus casei</i>	Massa molekular 4,89 kDa, stabil terhadap suhu dan pH	Ullah <i>et al.</i> , 2017
pH 25 S68 S81 S137	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LS-8	-	Guo <i>et al.</i> , 2020
BCN 1 BCN 2	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> BTK20-12	Termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 3-8	Tkhruni <i>et al.</i> , 2020
N/A	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Termostabil, aktivitas antibakteri stabil pada pH 2-6	Gomaa, 2019
N/A	<i>Lactobacillus casei</i>	-	Kiani <i>et al.</i> , 2020
E20	<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I-5369	Aktivitas antibakteri kuat pada pH 4.5-5	Belgeusmia <i>et al.</i> , 2020

N/A; not available

membrane sel terlihat padat. Setelah ditambah dengan Pentocin JL-1, terdapat peningkatan dari fluoresens yang disebabkan oleh hancurnya gradien ion yang menghasilkan potensial membran. Pengaruh BM1122 terhadap permeabilitas membran sel *S. aureus* dan *E. coli* diuji dengan menggunakan pewarnaan propidium iodida (PI),

dengan mekanisme pewarna PI yang akan mewarnai sel yang rusak. Terdapat peningkatan PI yang diserap *S. aureus* sebanyak 25%, dan 30,7% *E. coli* setelah diuji dengan 2 x MIC BM1122 (27.4 ug/mL). Hasil ini menunjukkan bahwa keutuhan dari membran sel bakteri target dapat dirusak oleh BM1122 (Lu *et al.*, 2020).

Tabel 2. Mekanisme Antibakteri Bakteriosin *Lactobacillus* spp

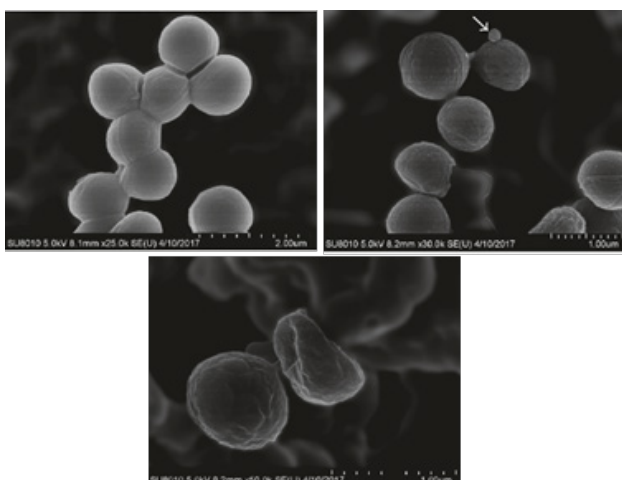
Bakteriosin	Spesies <i>Lactobacillus</i>	Bakteri Indikator	Kontrol Antibiotik	Mekanisme Antibakteri	Sumber
Paracasein A	<i>Lactobacillus paracasei</i> <i>subsp. paracasei</i> BMK2005	<i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	CTX, CAZ CTX, CAZ CTX, CAZ CTX, CAZ CTX, CAZ CTX, CAZ CTX, CAZ, MET (MRSA)	Mampu menghambat pertumbuhan bakteri resistan.	Bendjeddou et al., 2012
Plantaricin ZJ08	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	MET (MRSA)	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri MRSA dengan pembentukan pori-pori pada membran sel.	Zhu et al., 2014
Lactocin MXJ 32A	<i>Lactobacillus coryniformis</i> MXJ 32	<i>Salmonella</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacter sakazakii</i>	AMP, AMX, AN, C, GM, K, NA, SXT, TC, FOX, CIP, CF, CRO, LVX, GAT, S CF, CIP, FOX, CLR, CXM, GM, LVX, MI, NN, OFX, VA, P, PIP, OX, S, SXT, TC, E AMP, AMX, C, CIP, FOX, RA, TC, S, NA	Mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan pembentukan pori-pori pada membran sel.	Lü et al., 2014
Lactocin XN8-A	<i>Lactobacillus coryniformis</i> XN8	<i>Salmonella</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobacter sakazakii</i>	AMP, AMX, AN, C, GM, CIP, FOX, GAT, CFP, CRO, FOX, GAT, K, LVX, NA, S, SXT, TC CF, CIP, CLR, CXM, E, FOX, GM, LVX, MI, NN, OFX, VA, P, PIP, OX, VA AMP, AMX, C, CIP, FOX, RA, S, NA, TC	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori pada membran sel. dan gangguan pada metabolisme DNA.	Yi et al., 2016a

Bacteriocin MN047-A	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN 047	<i>Salmonella</i>	AMP, AMX, AN, C, CIP, CFP, CRO, GAT, CF, FOX, GAT, GM, K, LVX, NA, S, SXT, TC	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori pada membran sel dan gangguan pada metabolisme DNA	Yi <i>et al.</i> , 2016b
		<i>Staphylococcus aureus</i>	CF, CIP, CLR, CXM, E, FOX, GM, LVX, MI, NN, OFX, P, PIP, OX, VA		
		<i>Enterobacter sakazakii</i>	AMP, AMX, C, CIP, FOX, NA, RA, S, TC		
Pentocin JL-1	<i>Lactobacillus pentosus</i> JL-1	MRSA GIM1.771	MET (MRSA)	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori pada membran sel.	Jiang <i>et al.</i> , 2017
		<i>Staphylococcus aureus</i>	FOX, TC, GM, C, CIP, SXT		
Salivarin LHM	<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AN, A/C, AMP, AMP/SUL, CIP, NN, SXT, CFR, CFZ, FEP, CAZ, IML, FD	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori pada membran sel.	Mahdi <i>et al.</i> , 2019
SLG10	<i>Lactobacillus plantarum</i> SLG10	MRSA	MET (MRSA)	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan merusak permeabilitas membrane sel.	Pei <i>et al.</i> , 2020
BM1300	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	<i>Salmonella</i>	TET, FIS, TMP, SMZ, NA, AMP, AN, C, FOX, GAT, GM, K, LVX, SXT	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan merusak permeabilitas membrane sel.	Lu <i>et al.</i> , 2020
		<i>Staphylococcus aureus</i>	AMP, A/C, P, ERY, SXT, CIP, FOX		
		<i>Enterobacter sakazakii</i>	AMX, A/C, TET, S, RA, GM, SXT, FOX,		
		<i>Escherichia coli</i>	AMP, K, MP, SMZ, C, NA, CIP, TET, CFP		
BM1122	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	<i>Salmonella</i>	TET, FIS, TMP, SMZ, NA, AMP, AMX, TIO, CRO, FOX, GM, K, S, C, CIP, LVX, GAT, AN	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan merusak membran sel dan gangguan pada metabolisme DNA	Lu <i>et al.</i> , 2020
		<i>Staphylococcus aureus</i>	AMP, A/C, PEN, ERY, FOX, SXT, CIP		
		<i>Escherichia coli</i>	AMP, K, MP, SMZ, C, NA, CIP, TET		

BMI1829	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	<i>Salmonella</i>	FEP, CAZ, CIP, OFX, TET, TMP, SXT	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan merusak integritas membran sel	Yan et al., 2021
		<i>Staphylococcus aureus</i>	AMP, A/C, P, ERY, SXT, CIP	dan menginduksi siklus sel untuk tetap pada R-phase.	
		<i>Cronobacter sakazakii</i>	AMP, SMX, FOX, RA, A/C		
BMI1029	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	<i>Salmonella</i>	FEP, CAZ, CIP, OFX, TET, TMP, SXT	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori.	Yan et al., 2021
		<i>Staphylococcus aureus</i>	AMP, A/C, P, SXT, CIP, ERY		
		<i>Cronobacter sakazakii</i>	AMP, AMX, FOX, RA, A/C		
BMP32r	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	<i>Salmonella</i>	AMP, CAZ, CIP, GM	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan merusak membran sel.	Qiao et al., 2020
		<i>Staphylococcus aureus</i>	AMP, A/C, P, ERY, TMP, SMZ, CIP, FOX		
		<i>Cronobacter sakazakii</i>	AMP, CAZ, CIP, GM, RA, S, AMX, C, NA		
Salivariicin mmaye1	<i>Lactobacillus salivarius</i> SPW1	MRSA	MET (MRSA)	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori	Wayah & Philip, 2018
LiN333	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Salmonella</i>	AMP, AMX, AN, C, GM, FOX, K, NA, SXT, TC, GAT, LVX, CIP, CF, CRO, CFP, S, VA, E, GM, NN, OFX, OX, PIP, MI, P	Memiliki efek bakterisidal pada bakteri dengan pembentukan pori-pori	Ullah et al., 2017
		<i>Staphylococcus aureus</i>	CIP, FOX, GM, LVX, MI, NN, OFX, OX, VA, RA, TC		
		<i>Cronobacter sakazakii</i>	CIP, RA, S, AMP, AMX, C, NA, RA, TC		

Berdasarkan kurva pertumbuhan dari bakteri *S. aureus* dan *E. coli* yang diuji dengan bakteriosin LXA, menunjukkan densitas optik yang stabil pada *E. coli*, dan sedikit penurunan pada *S. aureus*, yang menandakan bahwa bakteriosin ini tidak menyebabkan sel lisis (Yi *et al.*, 2016). Hal ini juga ditunjukkan oleh Plantaricin ZJ008, dimana ada sedikit penurunan pada jumlah sel yang hidup, yang mengindikasikan bahwa Plantaricin ZJ008 tidak menyebabkan sel lisis, dan jumlah koloni (*colony forming unit*/CFU) terhadap bakteri indikator setelah ditambahkan dengan Plantaricin ZJ008, dari 6 CFU menjadi 0 dalam waktu 40 menit dan adanya kebocoran potassium menunjukkan bahwa bakteriosin menyebabkan pembentukan pori-pori yang menyebabkan molekul kecil keluar dari dalam sel (Zhu *et al.*, 2014).

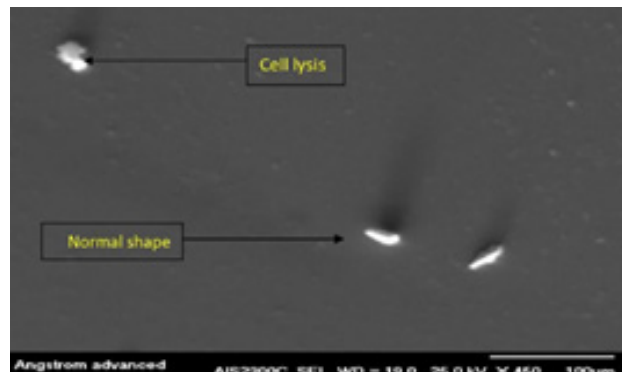
Penelitian terhadap ultrastruktur bakteri indikator yang diuji dengan terhadap bakteriosin dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektron. Jiang *et al.*, (2017), menunjukkan perubahan ultrastruktur pada MRSA GIM1.771 yang diuji dengan Pentocin JL-1. Struktur normal bakteri MRSA yang diamati dengan *scanning electron microscope* (SEM), menunjukkan permukaan yang halus dan struktur sel yang bulat dan terintegrasi, dan setelah adanya pengaruh dari Pentocin JL-1 selama 10 menit, membran sel mengalami gangguan dan perubahan bentuk dengan terjadinya penyusutan dan adanya rongga



Gambar 1. Scanning electron microscope (SEM) pada Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) GIM1.771: (A) Kontrol, (B) dan (C) dengan pemberian 1xMIC Pentocin JL-1 (Jiang *et al.*, 2017)

yang terbentuk pada permukaan sel. Selain itu, terdapat lepuhan yang muncul pada permukaan sel (Gambar 1). Temuan ini mengindikasikan bahwa Pentocin JL-1 bekerja pada permukaan sel dari MRSA GIM1.771. Terbentuknya lepuhan pada permukaan sel terjadi akibat adanya rangsangan dari luar sel yang mungkin berperan penting dalam komunikasi antar sel (Zhang *et al.*, 2016).

Salivaricin LHM juga diketahui mampu menyebabkan perubahan struktur dari sel *Pseudomonas aeruginosa* yang bersifat MDR. Pada pengamatan dengan SEM, terjadi perubahan pada *P. aeruginosa* yang diuji dengan Salivaricin LHM, yaitu pemendekan dan pembengkakan dari sel bakteri dan munculnya beberapa lepuhan dan gelembung pada permukaan sel. Sel *P. aeruginosa* terlihat membentuk lubang pada amplop sel akibat eksposur dari Salivaricin LHM (Gambar 2). Hasil ini mengindikasikan bahwa Salivaricin LHM meningkatkan osmosis melalui membran dalam sel sebelum akhirnya menyebabkan pelepasan komponen sel yang berlebih (Mahdi *et al.*, 2019)



Gambar 2. Scanning electron microscope (SEM) *Pseudomonas aeruginosa*: Perbedaan dinding sel *P. aeruginosa* setelah diuji dengan Salivaricin LHM (Mahdi *et al.*, 2019).

Penggunaan *Lactobacillus* spp. sebagai galur probiotik memiliki peran penting dalam mencegah adanya infeksi, seperti infeksi bakteri yang berasal dari makanan dan infeksi bakteri yang berasal dari air, karena mampu menghasilkan senyawa antimikroba, seperti bakteriosin (Bendjeddou *et al.*, 2012). Kemampuan bakteriosin untuk menghambat pertumbuhan bakteri resisten juga dianggap sebagai penemuan penting, karena banyak

strain MDR yang menjadi ancaman terhadap kesehatan manusia dan hewan berasal dari makanan (Peternel *et al.*, 2014; 2014; Yi *et al.*, 2016), seperti contohnya *Salmonella* yang bersifat MDR yang ada di air atau ada pada unggas (Yang *et al.*, 2014; Yi *et al.*, 2016).

Berdasarkan data yang diperoleh, bakteriosin dari *Lactobacillus* spp. mampu menghambat atau menghentikan pertumbuhan dari bakteri Gram-negatif maupun Gram-positif yang resistan. Paracaseicin A dapat menghambat strain bakteri *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella oxytica*, *Enterobacter cloacae*, dan *Pseudomonas aeruginosa*, resistan terhadap antibiotik cefotaxime dan ceftazidime yang merupakan antibiotik cephalosporin generasi ketiga, yang mengindikasikan bahwa bakteri ini juga resistan terhadap mayoritas antibiotik beta-laktam lainnya (Bendjeddou *et al.*, 2012). *S. aureus* yang diuji pada penelitian ini juga menunjukkan resistensi terhadap methicillin, yang memungkinkan resistensi bakteri ini terhadap antibiotik beta-laktam lainnya (De Lencastre *et al.*, 2007; Bendjeddou *et al.*, 2011). Resistensi bakteri ini banyak berkaitan dengan infeksi nosokomial yang menyulitkan terapi (Thomson & Bonomo, 2005; Woodfors & Livermore, 2009; Bendjeddou *et al.*, 2012).

Bakteriosin yang dihasilkan oleh *Lactobacillus* spp. mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen yang umumnya ada pada manusia dan hewan, dan menyebabkan beberapa penyakit yang berbahaya. *S. aureus* merupakan bakteri patogen yang sering menginfeksi manusia dan hewan, dan tidak jarang ditemukan sebagai patogen *foodborne* dan berkaitan pula dengan produksi enterotoksin pada makanan (Zhu *et al.*, 2014). *Methicillin-resistant S. aureus* (MRSA), diketahui memiliki *gen mecA* yang mampu mengkode *penicillin binding protein* dengan afinitas rendah untuk antibiotik beta-laktam dan sering ditemukan resistan terhadap semua antibiotik beta-laktam (Zhu *et al.*, 2014).

Salmonella spp, *S. aureus*, dan *E. sakazakii* merupakan beberapa bakteri patogen yang umum ditemukan pada kasus infeksi *foodborne*, dan pada perkembangannya, bakteri ini memiliki sifat resistensi terhadap antibiotik. Lactocin

MXJ 32A menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri tersebut dengan menunjukkan zona hambat lebih dari 20 mm (Lü *et al.*, 2014). Hal ini juga ditunjukkan oleh Lactocin XN8-A (LXA), Bacteriocin MN047-A, BM1300, BM1122, BM1829, BM1029, BMP32r, dan LiN333. Selain menunjukkan sifat antibakteri terhadap berbagai bakteri yang bersifat resistan, bakteriosin *Lactobacillus* juga mampu menghambat pertumbuhan bakteri patogen yang sering menjadi penyebab penyakit *foodborne*, yaitu *Listeria monocytogenes*. Hal ini dilaporkan pada beberapa bakteriosin, seperti Pentocin JL-1, SLG10, LiN333 dan bakteriosin yang dihasilkan oleh *L. crustorum* MN047.

Bakteriosin dengan ukuran yang kecil, tidak memicu reaksi imun atau pertahanan tubuh dan sifat biokompatibilitasnya, menjadikan potensi yang baik untuk penggunaan bakteriosin sebagai agen antibakteri untuk tujuan terapeutik atau pengobatan, namun beberapa faktor masih menjadi pertimbangan dalam penggunaan bakteriosin sebagai agen antibakteri, seperti pelarutan, pemurnian, dan juga produksi bakteriosin dalam skala besar. Bakteriosin juga diketahui peka terhadap enzim protease, sehingga apabila digunakan sebagai antibakteri dalam kasus sistemik mungkin dapat mempengaruhi kinerja antibakterinya. Penggunaan bakteriosin sebagai antibakteri perlu diteliti lebih jauh lagi yang berkaitan dengan waktu paruh dari bakteriosin pada saluran pencernaan, interaksi bakteriosin dengan partikel makanan, dan resistensinya terhadap enzim pencernaan (Hols *et al.*, 2019; Pircalabioru *et al.*, 2021).

Resistensi terhadap Bakteriosin

Bakteriosin dianggap sebagai zat biopreservatif yang dapat digunakan untuk produk pangan, namun tidak menutup kemungkinan bahwa resistensi bakteri patogen terhadap bakteriosin tidak akan terjadi. Beberapa penelitian telah dilakukan yang menunjukkan adanya resistensi bakteri patogen terhadap bakteriosin. Hal ini dapat terjadi karena pada hakikatnya, semua organisme memiliki kemampuan untuk berubah berkaitan dengan kemampuan organisme untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan, dan bakteri yang mulanya sensitif terhadap bakteriosin

juga mampu menimbulkan resistensi terhadap bakteriosin akibat eksposur yang dilakukan terus menerus (Kumariya *et al.*, 2019).

Resistensi bakteri terhadap bakteriosin ini dapat terjadi secara alami atau bawaan (*innate*) maupun didapat (*acquired*) (Collins *et al.*, 2012; Soltani *et al.*, 2021). Resistensi alami terhadap bakteriosin berbeda-beda pada tiap strain bakteri (Soltani *et al.*, 2021). Bakteriosin umumnya bekerja pada amplop sel dari bakteri target, sehingga adanya perubahan pada amplop sel dari bakteri target sangat mempengaruhi mekanisme antibakteri yang dihasilkan oleh bakteriosin. Resistensi didapat dapat terjadi dari berbagai mekanisme, seperti adanya mutasi genetik yang mempengaruhi reseptor bakteriosin dan sintesis dinding sel. Mekanisme resistensi lainnya yang berkaitan dengan amplop sel dapat terjadi dengan adanya perubahan pada permeabilitas membran sel (Cotter *et al.*, 2013), inaktivasi enzimatis oleh peptidase, pompa pengeluaran (*efflux pumps*), dan adanya modifikasi dari reseptor pada permukaan sel, seperti lipid II atau *mannose phosphotransferase system* (Man-PTS), yang berkaitan dengan faktor lingkungan (Francino *et al.*, 2016; Inglis *et al.*, 2016; Kumariya *et al.*, 2019; Pircalabioru *et al.*, 2021).

Meski demikian, dengan adanya laporan mengenai resistensi bakteri terhadap bakteriosin, masih banyak bakteri yang sensitif terhadap bakteriosin pada tingkatan tertentu, yang dapat disebabkan oleh bakteriosin yang memiliki lebih dari satu mekanisme antibakteri, sehingga kemungkinan adanya strain resistan lebih rendah (Pircalabioru *et al.*, 2021). Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi resistensi bakteri terhadap bakteriosin adalah dengan menggunakan kombinasi bakteriosin dengan senyawa antimikroba lainnya, seperti *essential oils* (Patel, 2015). Selain itu, penggunaan gabungan dari dua bakteriosin juga dapat dilakukan untuk mengurangi risiko resistensi bakteri terhadap bakteriosin, meningkatkan potensi antibakteri bakteriosin terhadap bakteri target, dan mengurangi dosis penggunaan bakteriosin (Kumariya *et al.*, 2019).

Kesimpulan

Aktivitas antibakteri dari bakteriosin yang diproduksi oleh *Lactobacillus* spp., seperti

L. paracasei, *L. plantarum*, *L. coryniformis*, dan *L. crustorum*, memiliki karakteristik yang menguntungkan seperti stabil terhadap pH dan suhu dan mampu bekerja pada spektrum luas dengan menghambat pertumbuhan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif yang resistan terhadap antibiotik. Mekanisme antibakteri dari bakteriosin *Lactobacillus* umumnya melalui kerusakan pada membran sel bakteri target dengan pembentukan pori-pori yang mempengaruhi permeabilitas membran sel dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Dari hasil kajian pustaka ini, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut, seperti penelitian *in vivo* mengenai keefektifan dan keamanan bakteriosin saat digunakan sebagai agen antibakteri. Penggunaan *Lactobacillus* sebagai probiotik secara rutin dapat juga digunakan untuk melawan atau mencegah infeksi bakteri yang dapat menyebabkan penyakit *foodborne*.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran atas dukungan dan bantuan yang telah diberikan dalam proses penulisan kajian pustaka ini. "Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini"

Daftar Pustaka

- Alvarez-Sieiro, P., Montalbán-López, M., Mu, D., & Kuipers, O. P. (2016). Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(7), 2939-2951.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*, 6(2), 71-79.
- Bendjedou, K., Fons, M., Strocker, P., & Sadoun, D. (2012). Characterization and purification of a bacteriocin from *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* BMK2005, an intestinal isolate active against multidrug resistant pathogens. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28(4), 1543-1552.

- Biswas, K., Upadhyay, S., Rapsang, G. F., & Joshi, S. R. (2017). Antibacterial and synergistic activity against β -lactamase-producing nosocomial bacteria by bacteriocin of lab isolated from lesser known traditionally fermented products of India. *HAYATI Journal of Biosciences*, 24(2), 87-95.
- Chauhan, V. (2020). Bacteriocin: A potent therapeutic weapon used as an alternative to antibiotics. *Archive of Biomedical Science and Engineering*, 6(1), 039-040.
- Chotiah, S. (2013). Potensi bakteriosin untuk kesehatan hewan dan keamanan bahan pangan. *Wartazoa*, 23(2), 94-101.
- Collins, B., Guinane, C. M., Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2012). Assessing the contributions of the LiaS histidine kinase to the innate resistance of *Listeria monocytogenes* to nisin, cephalosporins, and disinfectants. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(8), 2923-2929.
- Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins—a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, 11(2), 95-105.
- Da Silva Sabo, S., Vitolo, M., González, J. M. D., & de Souza Oliveira, R. P. (2014). Overview of *Lactobacillus plantarum* as a promising bacteriocin producer among lactic acid bacteria. *Food Research International*, 64, 527-536.
- De Angelis & M. Gobbetti. (2016). *Lactobacillus* SPP.: General Characteristics. Reference Module in Food Science, Elsevier.
- De Freire Bastos, M. D. C., Coelho, M. L. V., & da Silva Santos, O. C. (2015). Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *Microbiology*, 161(4), 683-700.
- Etebu, E., & Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res*, 4(2016), 90-101.
- Fatimah, M. P., Megantara, I., & Anggaeni, T. T. K. (2020). *Kajian Pustaka: Pemanfaatan Bakteriosin dari Produk Fermentasi sebagai Antibakteri terhadap Staphylococcus aureus*. *Indonesia Medicus Veterinus*, 9(5): 835-848.
- Francino, M. P. (2016). Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in microbiology*, 6, 1543.
- Gaspar, C., Donders, G. G., Palmeira-de-Oliveira, R., Queiroz, J. A., Tomaz, C., Martinez-de Oliveira, J., & Palmeira-de-Oliveira, A. (2018). Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *Amb Express*, 8(1), 1-8.
- Goldstein, E. J., Tyrrell, K. L., & Citron, D. M. (2015). *Lactobacillus* species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 60, S98-S107.
- Gomaa, E. Z. (2019). Synergistic antibacterial efficiency of bacteriocin and silver nanoparticles produced by probiotic *Lactobacillus paracasei* against multidrug resistant bacteria. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 25(3), 1113-1125.
- Gradisteanu Pircalabioru, G., Popa, L. I., Marutescu, L., Gheorghe, I., Popa, M., Czobor Barbu, I., ... & Chifiriuc, M. C. (2021). Bacteriocins in the Era of antibiotic resistance: rising to the challenge. *Pharmaceutics*, 13(2), 196.
- Guo, X., Chen, J., Sun, H., Luo, L., Gu, Y., Yi, Y., ... & Lü, X. (2020). Mining, heterologous expression, purification and characterization of 14 novel bacteriocins from *Lactobacillus rhamnosus* LS-8. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 2162-2176.
- Herago, T., & Agonafir, A. (2017). Growth Promoters in Cattle. *Advances in Biological Research*, 11(1), 24-34.
- Ibrahim, S. A. (2016). *Lactic Acid Bacteria: Lactobacillus spp.: Other Species Reference Module in Food Science*, Elsevier.
- Imam S, Mahfudz LD, Suthama N. 2018. *Perkembangan mikrobia usus ayam*

- broiler yang diberi pakan *stepdown* protein dengan penambahan asam sitrat sebagai *acidifier*. *J. Litbang Provinsi Jawa Tengah*, 16(2): 191-200.
- Imran, S. (2016). Bacteriocin: An Alternative to Antibiotics. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(11), 467-477.
- Inglis, R. F., Scanlan, P., & Buckling, A. (2016). Iron availability shapes the evolution of bacteriocin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *The ISME journal*, 10(8), 2060-2066.
- Jiang, H., Zou, J., Cheng, H., Fang, J., & Huang, G. (2017). Purification, characterization, and mode of action of pentocin JL-1, a novel bacteriocin isolated from *Lactobacillus pentosus*, against drug resistant *Staphylococcus aureus*. *BioMed research international*, 2017.
- Kumariya, R., Garsa, A. K., Rajput, Y. S., Sood, S. K., Akhtar, N., & Patel, S. (2019). Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microbial pathogenesis*, 128, 171-177.
- Kumariya, R., Sood, S. K., Rajput, Y. S., & Garsa, A. K. (2015). Gradual pediocin PA-1 resistance in *Enterococcus faecalis* confers cross-protection to diverse pore-forming cationic antimicrobial peptides displaying changes in cell wall and mannose PTS expression. *Annals of Microbiology*, 65(2), 721-732.
- Lu, Y., Aizhan, R., Yan, H., Li, X., Wang, X., Yi, Y., ... & Lü, X. (2020). Characterization, modes of action, and application of a novel broad-spectrum bacteriocin BM1300 produced by *Lactobacillus crustorum* MN047. *Brazilian Journal of Microbiology*, 51(4), 2033-2048.
- Lü, X., Yi, L., Dang, J., Dang, Y., & Liu, B. (2014). Purification of novel bacteriocin produced by *Lactobacillus coryniformis* MXJ 32 for inhibiting bacterial foodborne pathogens including antibiotic-resistant microorganisms. *Food Control*, 46, 264-271.
- Mahdi, L. H., Jabbar, H. S., & Auda, I. G. (2019). Antibacterial immunomodulatory and antibiofilm triple effect of Salivaricin LHM against *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection model. *International journal of biological macromolecules*, 134, 1132-1144.
- Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4), 795.
- Martinez, R. M., Hulten, K. G., Bui, U., & Clarridge, J. E. (2014). Molecular analysis and clinical significance of *Lactobacillus* spp. recovered from clinical specimens presumptively associated with disease. *Journal of clinical microbiology*, 52(1), 30-36.
- Mokoena, M. P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini review. *Molecules*, 22(8), 1255.
- Palma, E., Tilocca, B., & Roncada, P. (2020). Antimicrobial resistance in veterinary medicine: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1914.
- Patel, S. (2015). Plant essential oils and allied volatile fractions as multifunctional additives in meat and fish-based food products: a review. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 32(7), 1049-1064.
- Pei, J., Jin, W., Abd El-Aty, A. M., Baranenko, D. A., Gou, X., Zhang, H., ... & Yue, T. (2020). Isolation, purification, and structural identification of a new bacteriocin made by *Lactobacillus plantarum* found in conventional kombucha. *Food Control*, 110, 106923.
- Pessione, E. (2012). Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2, 86.

- Qiao, Z., Sun, H., Zhou, Q., Yi, L., Wang, X., Shan, Y., . & Lü, X. (2020). Characterization and antibacterial action mode of bacteriocin BMP32r and its application as antimicrobial agent for the therapy of multidrug-resistant bacterial infection. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 845-854.
- Rameshkumar, N., Govindarajan, R. K., Krishnan, M., & Kayalvizhi, N. (2016). Scope of Bacteriocins as a Viable Alternative to the Traditional Antibiotics. *Adv. Plants Agric. Res*, 5, 1-3.
- Simons, A., Alhanout, K., & Duval, R. E. (2020). Bacteriocins, Antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*, 8(5), 639.
- Sudigdoadi, S. (2015). Mekanisme Timbulnya Resistansi antibiotik Pada Infeksi Bakteri. *Mikrobiologi Fakultas Kedokteran. Bandung: Universitas Padjajaran*.
- Sulthana, R., & Archer, A. C. (2020). Bacteriocin nanoconjugates: boon to medical and food industry. *Journal of Applied Microbiology*.
- Tkhruni, F. N., Aghajanyan, A. E., Balabekyan, T. R., Khachatryan, T. V., & Karapetyan, K. J. (2020). Characteristic of bacteriocins of *Lactobacillus rhamnosus* BTK 20-12 potential probiotic strain. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 12(2), 716-724.
- Ullah, N., Wang, X., Wu, J., Guo, Y., Ge, H., Li, T., ... & Feng, X. (2017). Purification and primary characterization of a novel bacteriocin, LiN333, from *Lactobacillus casei*, an isolate from a Chinese fermented food. *LWT*, 84, 867, 875.
- Vieco-Saiz, N., Belguesmia, Y., Raspoet, R., Auclair, E., Gancel, F., Kempf, I., & Drider, D. (2019). Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food animal production. *Frontiers in microbiology*, 10, 57.
- Wardinal, W., Safika, S., & Ismail, Y. S. (2019). Identifikasi *Lactobacillus* sp pada Orangutan Sumatera (*Pongo abelii*) Liar Menggunakan KIT API 50 CHL di Stasiun Penelitian Suaq Belimbing Aceh Selatan. *BIOTIK: Jurnal Ilmiah Biologi Teknologi dan Kependidikan*, 7(1), 49-56.
- Wayah, S. B., & Philip, K. (2018). Purification, characterization, mode of action, and enhanced production of Salivaricin mmayel, a novel bacteriocin from *Lactobacillus salivarius* SPW1 of human gut origin. *Electronic Journal of Biotechnology*, 35, 39-47
- Yan, H., Lu, Y., Li, X., Yi, Y., Wang, X., Shan, Y., ... & Lü, X. (2021). Action mode of bacteriocin BM1829 against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Bioscience*, 39, 100794.
- Yi, L., Dang, J., Zhang, L., Wu, Y., Liu, B., & Lü, X. (2016a). Purification, characterization and bactericidal mechanism of a broad spectrum bacteriocin with antimicrobial activity against multidrug-resistant strain produced by *Lactobacillus coryniformis* XN8. *Food Control*, 67, 53, 62.
- Yi, L., Dang, Y., Wu, J., Zhang, L., Liu, X., Liu, B., & Lu, X. (2016b). Purification and characterization of a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus crustorum* MN047 isolated from koumiss from Xinjiang, China. *Journal of dairy science*, 99(9), 7002-7015.
- Zhang, X., Wang, Y., Liu, L., Wei, Y., Shang, N., Zhang, X., & Li, P. (2016). Two peptide bacteriocin PlnEF causes cell membrane damage to *Lactobacillus plantarum*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Biomembranes*, 1858(2), 274-280.
- Zhu, X., Zhao, Y., Sun, Y., & Gu, Q. (2014). Purification and characterisation of plantaricin ZJ008, a novel bacteriocin against *Staphylococcus* spp. from *Lactobacillus plantarum* ZJ008. *Food chemistry*, 165, 216-223.