

**PROSES *UPSTREAM* DALAM PRODUKSI ENZIM L-  
ASPARAGINASE OLEH MIKROORGANISME  
(KAJI ULANG LITERATUR)**



**REFOS JUNIO DWI ATMAJA**

**2443016261**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2020**

**PROSES *UPSTREAM* DALAM PRODUKSI ENZIM L-  
ASPARAGINASE OLEH MIKROORGANISME  
(KAJI ULANG LITERATUR)**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

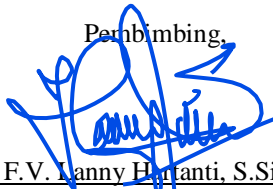
**Oleh:**

**REFOS JUNIO DWI ATMAJA**

**2443016261**

Telah disetujui pada tanggal 03 Agustus 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



Dr. F.V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si  
NIK. 241.00.0437

Mengetahui,  
Ketua Penguji



Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi  
NIK. 241.02. 0452

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Proses *Upstream* dalam Produksi Enzim L-Asparaginase oleh Mikroorganisme (Kaji Ulang Literatur)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, (tgl) (Bulan) 2020



Refos Junio Dwi Atmaja

2443016261

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah  
Benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.  
Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil  
Plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan  
Kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, (tgl) (Bulan) 2020



Refos Junio Dwi Atmaja

2443016261

## ABSTRAK

### PROSES *UPSTREAM* DALAM PRODUKSI ENZIM L- ASPARAGINASE OLEH MIKROORGANISME (KAJI ULANG LITERATUR)

REFOS JUNIO DWI ATMAJA  
2443016261

L-Asparaginase merupakan salah satu agen terapi pengobatan leukemia limfoblastik akut. Mikroorganisme baik bakteri maupun fungi merupakan alternatif penghasil enzim L-Asparaginase. Produksi enzim L-Asparaginase oleh fungi menggunakan proses *upstream* dan dilanjutkan dengan proses *downstream*. Beberapa parameter penting dalam proses *upstream* meliputi kondisi fermentasi, pH, suhu dan kebutuhan nutrisi. Kaji ulang literatur ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kondisi fermentasi, pH, suhu, dan kebutuhan nutrisi terhadap produktivitas enzim L-Asparaginase. Pada kaji ulang literatur ini digunakan metode kajian literatur sistematis. Hasil literatur yang diperoleh membahas mengenai kondisi fermentasi, pH, suhu, dan kebutuhan nutrisi seperti sumber karbon dan nitrogen terhadap produktivitas L-Asparaginase. Berdasarkan hasil kajian literatur ini dapat disimpulkan bahwa kondisi optimal dalam produksi L-Asparaginase oleh bakteri dan kapang pada rentang suhu 37°C-40°C, rentang pH 6,0-8,0, sumber nitrogen berasal dari L-Asparagin, sumber karbon berasal dari gula (sakarida) dan pengkondisian fermentasi dengan memperhatikan komponen beserta konsentrasi bahan dari media yang digunakan, ukuran partikel media, ketebalan media padat, pH media, suhu fermentasi, pemberian aerasi, dan pengaturan kelembaban.

**Kata kunci** : L-Asparaginase, mikroorganisme, proses *upstream*, produktivitas, fermentasi.

*ABSTRACT*

**LITERATURE REVIEW: UPSTREAM PROCESS IN L-  
ASPARAGINASE ENZYME PRODUCTION BY  
MICROORGANISM**

**REFOS JUNIO DWI ATMAJA  
2443016261**

L-Asparaginase is one of the therapeutic agents in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Both bacteria and fungi are alternative producers of L-Asparaginase. The production of L-Asparaginase by fungi involving the upstream process and followed by the downstream process. Some important parameters in the upstream process include fermentation conditions, pH, temperature and nutritional requirements. This literature study aims to determine the effect of fermentation conditions, pH, temperature, and nutritional requirements on the productivity of the L-Asparaginase enzyme. This literature review using systematic review methods. The literature obtained discuss the fermentation conditions, pH, temperature, and nutritional requirements such as carbon and nitrogen sources on the productivity of L-Asparaginase. Based on the results of this literature review, it can be concluded that the optimal conditions in the production of L-Asparaginase by bacteria and fungi are in the temperature range 37°C-40°C, pH range 6.0-8.0, L-Asparagine as a nitrogen sources, sugar ( saccharide) as a carbon source and fermentation conditioning by taking into account the components and the concentration of the materials used in the media, the size of the media particles, the thickness of the solid media, the pH of the media, the temperature of fermentation, aeration, and the regulation of humidity.

**Keywords:** L-Asparaginase, microorganism, upstream process, productivity, fermentation.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan berkat rahmat dan penyertaan-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Proses Upstream dalam Produksi Enzim L-Asparaginase oleh Mikroorganisme (Kaji Ulang Literatur)”** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus dan Bunda Maria atas berkat, rahmat dan penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua dan semua keluarga yang telah menyayangi, mendampingi dan memberikan nasehat kepada penulis.
3. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing atas kesabaran, saran, nasehat dan waktu yang telah banyak diluangkan untuk mendampingi penulis selama proses pengerjaan dan penyusunan naskah dari awal hingga akhir skripsi ini.
4. Dr. Y. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah mendampingi dan memberikan ilmu, motivasi, nasehat selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Suarabaya.
5. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi, Apt. selaku penguji 1 dan Bapak Henry Kurnia, S.Si., M.Si., Apt. selaku penguji 2 atas saran yang diberikan.

6. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Mas Anto (Laboran Lab. Mirkobiologi Farmasi) dan Mas Dwi (laboran Lab. Penelitian) yang telah membantu selama proses pengerjaan skripsi ini.
8. Teman-teman Fakultas Farmasi angkatan 2016 atas kebersamaan dan dukungannya.
9. Teman-teman Pejuang L-Asparaginase: Ricky, Yoanita Alrina, Elisabeth Hutaminingsih dan Erike Averina atas bantuannya dalam menyelesaikan penelitian ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, Agustus 2020

Penulis



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK .....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1 Tinjauan tentang Enzim L-Asparaginase .....	4
2.1.1 Definisi .....	4
2.1.2 Struktur .....	5
2.1.3 Klasifikasi .....	7
2.1.4 Jenis Obat .....	8
2.1.5 Determinasi Aktivitas .....	9
2.2 Tinjauan tentang Teknologi Bioproses .....	11
2.3 Tinjauan tentang Kajian Literatur .....	15
BAB III. METODELOGI PENELITIAN .....	18
3.1 Desain Penelitian .....	18
3.2 Kriteria Kelayakan .....	18
3.2.1 Kriteria Inklusi .....	18
3.2.2 Kriteria Eksklusi .....	18

	<b>Halaman</b>
3.3 Sumber Informasi dan Strategi Penelusuran .....	18
3.4 Pemilihan Studi .....	19
3.5 Proses Pengumpulan Data dan Definisi Operasional .....	19
3.6 Skema Metodologi Penelitian .....	21
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>22</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	22
4.1.1 Pemilihan Studi .....	22
4.1.2 Karakteristik Studi .....	23
4.1.3 Pengaruh Kondisi Fermentasi terhadap Produktivitas L-Asparaginase .....	23
4.1.4 Pengaruh Sumber Nutrisi terhadap Produktivitas L-Asparaginase .....	25
4.1.5 Pengaruh Suhu dan pH terhadap Produktivitas L-Asparaginase .....	29
4.2 Pembahasan .....	32
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>41</b>
5.1 Kesimpulan .....	41
5.2 Saran .....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>42</b>

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Mekanisme Reaksi Hidrolisis L-Asparaginase .....	4
Gambar 2.2 Struktur Sekunder Enzim L-Asparaginase dari <i>E. chrysanthemi</i> .....	6
Gambar 2.3 Sekuensi Struktur Sekunder Enzim L-Asparaginase dari <i>E. chrysanthemi</i> .....	6
Gambar 2.4 Representasi Produksi L-Asparaginase pada Skala Industri dengan Teknologi Bioproses .....	12
Gambar 3.1 Skema Metodologi Penelitian Kaji Ulang Literatur .....	21
Gambar 4.1 Alur Proses Skrining Literatur .....	22

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3.1	Rencana Ringkasan Hasil Pengaruh Kondisi Fermentasi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Kapang .....20
Tabel 3.2	Rencana Ringkasan Hasil Pengaruh Kondisi Fermentasi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Bakteri .....20
Tabel 3.3	Rencana Ringkasan Hasil Pengaruh Sumber Nutrisi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Kapang .....20
Tabel 3.4	Rencana Ringkasan Hasil Pengaruh Sumber Nutrisi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Bakteri .....20
Tabel 3.5	Rencana Ringkasan Hasil Pengaruh Suhu dan pH terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Bakteri .....20
Tabel 3.6	Rencana Ringkasan Hasil Pengaruh Suhu dan pH terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Kapang .....20
Tabel 4.1	Ringkasan Pengaruh Kondisi Fermentasi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Kapang .....24
Tabel 4.2	Ringkasan Pengaruh Kondisi Fermentasi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Bakteri .....24
Tabel 4.3	Ringkasan Pengaruh Sumber Nutrisi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Kapang .....26
Tabel 4.4	Ringkasan Pengaruh Sumber Nutrisi terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Bakteri .....26
Tabel 4.5	Ringkasan Pengaruh Suhu dan pH terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Bakteri .....29
Tabel 4.6	Ringkasan Pengaruh Suhu dan pH terhadap Produktivitas L-Asparaginase oleh Kapang .....31