

VIRUS BAKTERI SEBAGAI TERAPI UNTUK PENYAKIT INFEKSI

Rina Hidayati Pratiwi
Universitas Indraprasta PGRI
rina.hp2012@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan memberikan informasi terkait peranan fag atau virus bakteri untuk terapi penyakit infeksi. Metode yang digunakan adalah studi pustaka sekunder dari beberapa publikasi penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi fag telah terbukti secara medis lebih unggul dibandingkan terapi antibiotik. Famili fag Myoviridae dan Podoviridae merupakan kandidat terbaik untuk diaplikasikan sebagai terapi fag karena sebagian besar memiliki siklus litik. Fag dengan jenis fag litik cenderung banyak digunakan sebagai agen biokontrol karena spesifik dan mampu melisis sel target (bakteri patogen). Selain itu, fag tidak memiliki materi genetik yang dapat terintegrasi ke dalam tubuh manusia, sehingga terapi menggunakan fag tidak bersifat virulensi pada manusia. Terapi menggunakan fag juga tidak menimbulkan resistensi fag terhadap antibiotik. Simpulan, keunggulan, efektivitas dan kespesifikasian host dari fag membuat fag digunakan dalam berbagai aplikasi untuk mengobati penyakit infeksi menular.

Kata Kunci: Bakteriofag, Fag, Litik, Terapi, Virus

ABSTRACT

This study aims to provide information related to the role of phages or bacterial viruses in treating infectious diseases. The method used is a secondary literature study from several research publications. The results showed that phage therapy had been medically proven to be superior to antibiotic treatment. Phage families Myoviridae and Podoviridae are the best candidates for phage therapy because most of them have a lytic cycle. Phages with lytic phage types tend to be widely used as biocontrol agents because they are specific and lyse target cells (pathogenic bacteria). In addition, phages do not have genetic material that can be integrated into the human body, so therapy using phages is not virulent in humans. Treatment using phages also does not cause phage resistance to antibiotics. In conclusion, phages' advantages, effectiveness, and host specificity make phages used in various applications to treat infectious diseases.

Keywords: Bacteriophage, Phage, Lytic, Therapy, Virus

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih menjadi masalah kesehatan di negara berkembang khususnya Indonesia. Penyakit infeksi adalah penyakit yang disebabkan oleh adanya infeksi dari mikroorganisme sehingga menimbulkan kesakitan dan bahkan kematian, contohnya diare, disentri, tipus dan penyakit infeksi lainnya. Mikroorganisme patogen merupakan penyebab dari penyakit infeksi, yang mana setelah diinfeksi oleh mikroorganisme patogen maka akan menyebabkan

gangguan kesehatan atau penyakit terutama pada manusia. Mikroorganisme patogen diantaranya dari kelompok bakteri, fungi, protozoa dan virus, namun yang paling banyak menyebabkan penyakit infeksi adalah dari kelompok bakteri (Dao et al., 2020).

Antibiotik seringkali dikonsumsi dan digunakan sebagai salah satu obat untuk mengatasi penyakit infeksi. Penggunaan antibiotik yang terus-menerus tanpa disadari dapat memberikan sifat resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik. Sifat alami resistensi bakteri terhadap antibiotik dan seringnya penggunaan antibiotik yang irasional menjadi faktor yang dapat mempercepat peningkatan jenis bakteri yang resisten serta mempersulit dalam mengatasi infeksi oleh bakteri tersebut (World Health Organization, 2018; Acharya et al., 2019).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan masalah serius yang harus menjadi perhatian para penyedia layanan kesehatan. Bakteri penyebab infeksi yang resisten terhadap sejumlah antibiotik telah ditemukan di seluruh dunia, sebagai contoh: *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB), *extensively drug-resistance tuberculosis* (XDR-TB) (Shrestha et al., 2018), *methicillin-resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) (Acharya et al., 2019). Kondisi tersebut akan berdampak secara ekonomi dengan meningkatnya biaya pengobatan karena lamanya perawatan pasien, serta berdampak terhadap kejadian mortalitas dan morbiditas akibat infeksi bakteri yang resisten.

Bakteriofag atau virus bakteri yang saat ini dikenal dengan nama fag merupakan parasit obligat intraseluler yang hanya bisa berkembangbiak dengan cara memanfaatkan sel bakteri sebagai host atau inangnya sehingga dapat digunakan sebagai agen biokontrol bakteri. Fag bersifat spesifik terhadap host dan hanya menginfeksi sebagian spesies dalam suatu kelompok bakteri sesuai dengan spesifisitasnya. Kespesifikasian host dari fag inilah yang membuat fag digunakan dalam berbagai aplikasi untuk menghancurkan struktur sel bakteri-bakteri patogen. Sifat spesifisitas dari fag bergantung pada pengenalan protein pada fag terhadap reseptor dari sel bakteri yang telah dikenali sehingga dapat digunakan sebagai biokontrol bakteri patogen (Hardanti et al., 2018). Penelitian terkait penggunaan virus fag sebagai agen pengendali hayati/ biokontrol di Indonesia masih terbatas.

Kemampuan infeksi fag terhadap inangnya melalui uji kisaran inang berbeda-beda. Hal tersebut tergantung dari spesies inangnya, sehingga fag yang menginfeksi spesies bakteri yang satu tidak dapat menginfeksi spesies bakteri lain. Kemampuan inilah yang dimanfaatkan oleh beberapa peneliti untuk dijadikan agensia terapi pada beberapa kasus serangan patogen dari kelompok bakteri yang dikenal dengan sebutan terapi fag atau *Phage Therapy* (Pirnay, 2020). Oleh karena itu, peneliti melakukan kajian pustaka pada studi ini untuk memberikan informasi terkait mekanisme dan peranan fag atau virus bakteri untuk terapi penyakit infeksi.

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini menggunakan pendekatan kualitatif. Pendekatan kualitatif yang dimaksudkan adalah dengan memperoleh pemahaman mendalam dari berbagai sumber pustaka sekunder dari beberapa publikasi penelitian termasuk penelitian dari penulis dan penelitian-penelitian sebelumnya yang dijadikan acuan. Pendekatan kualitatif berupa deskriptif.

Fag *Salmonella* sp. diisolasi dari limbah rumah tangga, dalam hal ini adalah air selokan, air sungai (DAS Brantas) dan *septic tank* karena berdasarkan penelitian sebelumnya, fag diduga banyak terdapat di limbah cair rumah tangga, tinja, tanah, air kotor, jaringan tubuh yang terserang penyakit atau produk dari pabrik susu. Sumber fag yang paling baik dan paling umum digunakan untuk mereduksi bakteri patogen adalah fag yang berasal dari hábitat inangnya. Limbah merupakan hábitat bakteri fecal (*coliform*) dan diduga di dalam limbah mengandung banyak galur fag bakteri coliform yang beragam.

Metode isolasi fag dilakukan dengan cara mengambil sampel limbah cair dari lingkungan terutama pada sampel limbah cair, yaitu sebesar $3,16 \times 10^6$ fag dalam 1 mL air. Bahan organik yang tersedia, adanya sinar ultraviolet, suhu, pH, jumlah bakteri host, konsentrasi dan jenis ion, serta adanya senyawa metabolit dari mikroorganisme lain menjadi faktor-faktor yang mempengaruhi kelimpahan fag yang ada di lingkungan darat (tanah) dan perairan (air tawar dan air laut dalam). Pengambilan sampel limbah rumah tangga dilakukan di tempat yang berbeda sebanyak dua kali. Sampel diambil secara aseptik lalu dimasukkan ke dalam botol yang telah disterilisasi selanjutnya dianalisis segera di laboratorium.

Setiap sampel limbah rumah tangga yaitu air selokan, air sungai dan air dari *septic tank* diambil sebanyak 50 mL untuk disentrifugasi guna mendapatkan supernatan. Sentrifugasi dilakukan dengan kecepatan 4000 rpm, di bawah suhu 25 °C selama 20 menit. Supernatan sebanyak 20 mL ditambahkan 10 mL *tryptic soy broth* (TSB) dalam botol kultur 100 mL dan beberapa kultur bakteri patogen yang telah diinkubasi pada suhu 37 °C selama satu jam pada saat mencapai fase log, masing-masing sebanyak 5 mL secara aseptis. Kultur bakteri patogen tersebut seperti contohnya *Salmonella* (*Salmonella typhi* dan *Salmonella typhimurium*). Selanjutnya kultur bakteri diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam.

Suspensi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi sebanyak 15 mL setelah proses inkubasi. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm, pada suhu 25 °C selama 10 menit sebanyak tiga kali secara berurutan. Bagian supernatan diambil lalu disaring menggunakan membran filter dengan diameter pori 0,45 µm sehingga didapatkan filtrat fag. Deteksi keberadaan fag yang ada dalam sampel dilakukan menggunakan metode *double-layer*. Sebanyak 10 mL media *tryptic soy agar* (TSA) disiapkan pada cawan Petri sebagai agar base. Sebanyak 200 µL masing-masing kultur bakteri pada fase log awal diinokulasikan ke dalam 4 mL TSA 0,6% yang berbeda, lalu dihomogenasi dengan cara dibolak-balik secara perlahan. Selanjutnya sebanyak 200 µL filtrat fag disuspensikan ke dalam 4 mL TSA 0,6% secara aseptis lalu dihomogenasi secara perlahan.

Kultur tanpa filtrat fag digunakan sebagai kontrol. Uji tersebut dilakukan secara duplo. Suspensi dalam media TSA 0,6% dituang di atas agar base dan diinkubasikan pada suhu 37 °C selama 24 jam. Adanya suatu aktivitas lisis oleh fag ditandai dengan terbentuknya plaque atau zona bening pada cawan Petri yang ditumbuhi bakteri. Tahapan-tahapan selanjutnya dilakukan pembuatan stok fag, uji konfirmasi serta penentuan host range fag, penentuan densitas fag dan kemudian uji aktivitas penghambatan fag litik terhadap pertumbuhan *Salmonella typhi*.

Untuk metode penyimpanan fag, fag disimpan dengan cara isolat *discrubbing* lalu dimasukkan ke dalam tabung eppendorf. Isolat tersebut

sebelumnya telah diisi larutan PBS sebanyak 1 mL. Selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Bagian supernatan diambil lalu ditambahkan dengan kloroform sebanyak 1 tetes per 1 mL PBS. Terakhir tabung disimpan pada suhu 4 °C.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Penelitian Fag yang Mendasari Adanya Terapi Fag

No.	Peneliti	Metode	Hasil Penelitian
1	Tomat et al., (2018)	Menggunakan 6 bakteriofag litik yang dicampur	Spesifik dan dapat melisis <i>DH5α enteropathogenic (EPEC)</i> dan dua strain <i>Shiga-toxigenic (STEC) Escherichia coli</i>
2	Triana (2018)	Menggunakan bakteriofag EC RTH 04 yang diisolasi dari air toilet di daerah Cimande, Kabupaten Bogor, Jawa Barat	Spesifik dan dapat merusak biofilm dari <i>E. coli</i> (anti biofilm)
3	Choliq et al., (2020)	Sumber bakteriofag diperoleh dari sampel tanah pada perakaran tanaman tomat yang endemik penyakit layu bakteri <i>R. solanacearum</i>	Sebagai agen pengendali penyakit layu bakteri
4	Hardanti et al., (2018)	Menggunakan fag yang diisolasi dari sampel kulit ayam broiler menggunakan metode plaque assay dengan teknik agar overlay	Spesifik dan dapat melisis <i>Salmonella enterica serovar typhi</i>
5	Deshanda et al., (2019)	Menggunakan fag yang diperoleh dari air sungai di sekitar kampus Universitas BaBel	Enam isolat fag mampu melisis <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Escherichia coli</i> , satu fag mampu melisis <i>Salmonella</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i> .

Tabel 1 menunjukkan setiap fag dapat diisolasi dari berbagai jenis sampel di alam, selanjutnya fag dapat melisis sel bakteri yang berhabitat sama di sampel tempat mengisolasi fag. Hal ini mengindikasikan kalau secara ekologi, fag berperan dalam membantu menjaga keseimbangan mikroorganisme di alam. Hasil penelitian dari beberapa penelitian (seperti yang tertera di Tabel 1) juga dapat membuktikan adanya kespesifikan dari virus bakteri terhadap sel inangnya. Hal tersebut terlihat dari setiap fag hasil isolasi berbagai sampel hanya mampu melisis satu spesies bakteri.

PEMBAHASAN

Sejarah Penggunaan Fag

Fag merupakan kelompok virus yang spesifik menginfeksi organisme prokariot. Fag pertama kali ditemukan oleh ahli patologi Inggris Frederick William Twort pada tahun 1915 dan ilmuwan Perancis Felix Hubert d'Herelle pada tahun 1917. d' Herelle merupakan ilmuwan pertama yang tercatat menggunakan fag untuk mengobati penyakit disentri pada tahun 1919. Saat ini, negara-negara Eropa dan Amerika Serikat telah memproduksi secara massal produk fag sebagai terapi sebelum era antibiotik oleh laboratorium farmasi D'Herelle's di Perancis dan perusahaan farmasi Eli Lilly di Amerika Serikat (Altamirano & Barr, 2019).

Fag untuk terapi infeksi pada manusia sampai saat ini masih digunakan dan dikembangkan di negara Eropa Timur, seperti Rusia, Polandia dan Georgia. Pusat penelitian fag sebagai terapi pada manusia di Eliava Institut, Tbilisi Georgia telah mampu memperbaharui produknya setiap delapan bulan. Perkembangan penelitian fag untuk terapi di Eropa Barat dan Amerika Serikat juga meningkat pesat seiring meningkatnya bakteri resisten antibiotik (Broncano-Lavado et al., 2021) (Monteiro et al., 2019).

Status terapi fag sebagai antibakteri terhadap penyakit infeksi di kawasan Eropa Timur saat ini adalah tindakan medis terakhir apabila pasien tidak menunjukkan kesembuhan setelah dilakukannya terapi menggunakan antibiotik. Saat ini, Uni Eropa masih menyusun regulasi penggunaan fag untuk uji klinis. Mereka mendukung penelitian para akademisi serta perusahaan farmasi untuk mengetahui secara lengkap efikasi dan keamanan terapi fag (Broncano-Lavado et al., 2021) (Górski et al., 2020).

Penyakit Infeksi yang Diterapi oleh Fag

Ciri virus fag yang dapat digunakan sebagai terapi adalah memiliki kapabilitas dasar sebagai fag litik, yaitu dapat menginfeksi dan membunuh sel bakteri dengan melisis bakteri. Pemanfaatan fag secara umum terus dikembangkan sebagai strategi pengendalian bakteri patogen yang dikenal dengan terapi fag. Banyak dilaporkan terkait efektivitas terapi fag terhadap penyakit infeksi bakteri yaitu untuk mengobati penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif, seperti *Enteropathogenic Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio vulnificus* dan *Salmonella* spp. serta bakteri Gram positif seperti *Enterococcus faecium* dan *Staphylococcus aureus* (Ganeshan & Hosseinidoust, 2019).

Terapi fag dapat diberikan per-oral, intra nasal dengan aerosol, subkutan dan intravena. Stabilitas fag bahkan sampai beberapa hari setelah eradikasi bakteri target. Dosis fag yang digunakan sebagai terapi yakni 10^5 - 10^9 PFU/mL (Malik et al., 2017). Penyakit infeksi yang telah dapat disembuhkan dengan terapi fag, antara lain: septikemia, otitis, bronchitis kronis, pleuritis, infeksi saluran kemih dan infeksi pada luka bakar (Górski et al., 2020). Efektivitas terapi fag dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain: cara pemberian fag, dosis dan waktu pemberian, konsentrasi fag, faktor kondisi lingkungan yang mempengaruhi pertumbuhan fag, akses fag menuju bakteri target dan spesifitas fag serta resistensi bakteri target terhadap fag (Górski et al., 2020).

Terapi fag bersifat sinergis dengan antibiotik linezolid dan lebih efektif dibandingkan dengan terapi fag tanpa disertai terapi antibiotik. Studi efikasi dan keamanan terapi fag telah dilakukan pada manusia yang menderita infeksi luka bakar. Efikasi belum terlihat dari terapi fag pada manusia, namun hasil studi ini menunjukkan tidak adanya dampak inflamasi, sitotoksik dan hal-hal yang membahayakan pasien. Jadi, pengobatan terhadap infeksi bakteri menggunakan fag sangat dipengaruhi oleh sistem imunitas, situs infeksi dan strain fag yang sangat spesifik (Nilsson, 2019).

Mekanisme Fag dalam Menginfeksi Bakteri

Fag merupakan virus yang hanya menginfeksi bakteri dan dapat menghancurkan secara langsung sel bakteri, atau mengintegrasikan DNA ke dalam kromosom bakteri. Fag dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok dasar yaitu : fag berekor, fag berfilamen, fag ikosahedral, dengan materi genetik DNA atau RNA. Kebanyakan fag mengandung DNA utas ganda (dsDNA), sebagian kecil DNA utas tunggal (ssDNA), RNA utas tunggal (ssRNA) atau RNA utas ganda (dsRNA) (Chen et al., 2018).

Fag menggunakan sel bakteri sebagai inangnya untuk bisa bereplikasi. DNA fag yang terintegrasi ke dalam kromosom sel inang dan tinggal di dalamnya tanpa membahayakan inang dinamakan siklus lisogeni. Di sisi lain fag juga dapat melisis sel inang setelah bereplikasi dan keluar dengan sejumlah progeni melalui siklus litik (Monteiro et al., 2019). Fag yang bersifat virulen (litik) dapat mengambil alih sistem transkripsi dan translasi bakteri untuk mensintesis fag baru.

Siklus hidup fag litik terdiri atas beberapa tahap, yaitu: adsorpsi, penetrasi, sintesis, pematangan dan tahap lisis (Sabino et al., 2020). Pada tahap adsorpsi, ujung ekor fag melekat pada dinding sel melalui reseptor khusus bersifat spesifik pada permukaan sel. Virus tidak dapat mengadsorpsi dan menginfeksi tanpa reseptor spesifik. Apabila situs reseptor berubah karena mutasi maka inang menjadi resisten terhadap infeksi virus namun mutan virus dapat melekat pada inang yang resisten. Adsorpsi pada tahap awal bersifat reversibel yang berarti bahwa fag dapat terlepas bila ujung serabut ekornya saja yang melekat pada permukaan sel dan bersifat irreversibel bila cengkaman ekornya yang melekatkan diri pada sel inang. Virus atau sel inang akan berubah setelah atau pada saat virus melekatkan ke permukaan sel bakteri, yang kemudian akan mengakibatkan terjadinya penetrasi. Fag melakukan penetrasi ke dalam sel inang secara mekanis yang dibantu oleh adanya enzim sehingga lebih mudah melakukan penetrasi di permukaan sel inang. Enzim tersebut adalah lisozim, yang terdapat pada ekor fag. Aktivitas dari enzim ini dapat membuat lubang kecil pada peptidoglikan (Hyman, 2019).

Bakteri Gram negatif memiliki komponen membran luar yang digunakan sebagai tempat penempelan fag berupa protein, oligosakarida dan lipopolisakarida. Kompleks Murein pada bakteri Gram positif menghasilkan situs penempelan berbeda bagi fag. Selanjutnya, fag harus melewati dua atau tiga lapisan pembatas seperti: membran luar, peptidoglikan dan membran dalam pada bakteri Gram positif atau negatif untuk menginjeksi genomnya. Umumnya, pada ujung serabut ekor fag terdapat enzim pendegradasi peptidoglikan sehingga dapat merusak struktur permukaan sel inang. Pada tahap penetrasi asam nukleat virus

masuk ke dalam sel inang. Meskipun telah berhasil menembus sel bakteri, replikasi fag untuk melisis sel dan pengembangan plak masih dapat dihambat oleh berbagai mekanisme di dalam sel inang, seperti kehadiran profag di dalam sel, sistem modifikasi restriksi DNA dan berbagai gen spesifik penghambat fag. Genom fag diinjeksikan ke dalam sel inang dengan melibatkan energi seperti ATP atau potensial membran (Chen et al., 2018).

Tahap transkripsi fag terjadi dalam beberapa tahap yang disebut sebagai protein awal, protein tengah dan protein akhir. Protein awal dan protein tengah merupakan enzim primer yang terlibat dalam replikasi DNA dan transkripsi, sedangkan protein akhir merupakan protein kepala (kapsid) dan ekor serta enzim yang terlibat dalam proses pelepasan fag dari sel inang (Hyman, 2019). Gen-gen awal fag mulai ditranskripsi setelah RNA polimerase inang mengenali promotor genom fag, selanjutnya seluruh aktivitas metabolisme inang diambil alih oleh fag. Replikasi genom fag dimulai pada saat kondisi metabolisme inang mencapai optimal untuk memproduksi komponen dan enzim fag. Sintesis mRNA fag segera dimulai setelah infeksi. Jumlah DNA fag meningkat setelah suatu tenggang waktu, diikuti oleh protein fag, kapsid awal dan kapsid dewasa yang matang. Transkripsi terjadi seketika dengan menggunakan RNA polimerase bakteri. Proses ini menggunakan gen awal pertama yang berfungsi untuk menyandi nuklease yang menguraikan DNA inang. Nukleotida hasil penguraian ini digunakan oleh fag untuk mengubah enzim RNA polimerase bakteri sehingga terjadi transkripsi gen dari fag. Perubahan RNA polimerase bakteri menghasilkan DNA fag seperti 5-hidroksimetilsitosin (menggantikan sitosin pada DNA bakteri). Proses ini terjadi melalui gen awal kedua.

Enzim yang menguraikan sitosin bakteri menyebabkan fag dapat hidup dan bertahan karena enzim restriksi tidak lagi dapat menguraikan DNA fag akibat penggantian nukleotida menjadi 5-hidroksimetilsitosin. Pada tahap berikutnya, nuklease fag akan menghancurkan semua DNA yang tidak mengganti sitosin DNA-nya. Gen awal kedua juga menyandi polimerase dan ligase yang berperan dalam replikasi fag, sedangkan gen akhir berfungsi dalam pembentukan ekor, kepala dan serabut. Selain itu, gen akhir juga menyandi pembentukan lisozim fag yang dapat melisis sel bakteri sehingga fag baru mudah dilepaskan dari sel. Secara umum fag memiliki bentuk batang, bulat, atau bentuk kompleks dengan kepala dan ekor (Zhang et al., 2020).

Pembentukan kepala, ekor dan serabut ekor diatur melalui 3 jalur yang dilaksanakan oleh runutan gen yang berlainan. Pada akhir siklus replikasi, partikel fag baru keluar dari sel inang untuk menginfeksi sel inang lainnya setelah sel inang mengalami lisis. Selama infeksi fag endolisin terakumulasi di dalam sel inang. Endolisin akan mendegradasi peptidoglikan sehingga tidak mampu lagi menahan tekanan osmotik internal sel. Pada akhir proses, dinding sel bakteri dihancurkan (lisis) agar virion baru dapat dilepaskan ke lingkungan sekitar di luar dari sel yang lisis sehingga dapat menginfeksi bakteri baru dan melanjutkan siklus selanjutnya (Hyman, 2019).

Fag litik melepaskan DNA yang menginduksi perubahan sistem ekspresi protein dari bakteri inang untuk menghasilkan sekitar 50-200 fag baru. Jumlah fag yang dihasilkan akan semakin banyak jika seluruh sumber daya sel dimanfaatkan sehingga sel bakteri inang menjadi pecah dan sel menjadi mati. Keberhasilan aktivitas fag yang bersifat virulen tergantung pada peluang pertemuan antara fag

dengan inang yang rentan di lingkungan yang menurun sebagai akibat dari keragaman, persebaran dan kondisi yang tidak menguntungkan di lingkungan luar (Zhang et al., 2020). Kemampuan partikel fag dalam menginfeksi sel inang sangat tergantung pada keragaman reseptor penyusun permukaan sel seperti polisakarida (lipopolisakarida pada bakteri Gram negatif dan *teichoic acid* pada bakteri Gram positif), keberadaan flagel atau pili dan peranan dari berbagai jenis molekul permukaan sel yang terkait pengikatan protein (Azam & Tanji, 2019).

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa bakteri yang secara tetap mengalami serangan fag, telah mengembangkan berbagai mekanisme kekebalannya untuk bertahan dari infeksi fag. Beberapa mekanisme tersebut meliputi penghambatan adsorpsi fag, penghambatan injeksi genom fag, memodifikasi sistem restriksi dan sistem infeksi abortif. Kecepatan resistensi fag bakteri dapat mencapai 10^3 per sel dengan rata-rata 10^7 per sel. Di alam, komunitas alami bakteri dan fag virulen diduga akan menunjukkan koeksistensi yang dimediasi oleh fag dari klon bakteri, baik yang resisten maupun sensitif (Yu et al., 2018).

Keunggulan Penggunaan Fag untuk Terapi

Fag memiliki beberapa keuntungan jika dibandingkan dengan antibiotika kimiawi (Altamirano & Barr, 2019), yaitu: (1) tidak seperti antibiotik, dampak dari fag terbatas karena fag dapat bereplikasi sendiri secara eksponensial selama ada bakteri spesifik di sekitarnya. Menurunnya jumlah bakteri akan menurunkan pula jumlah fag dan secara perlahan fag akan menghilang dari individu yang sakit dan dari lingkungannya; (2) fag memiliki potensi terjadinya resistensi yang rendah jika dibandingkan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Kemampuan adaptasi bakteri cenderung lebih inferior jika dibandingkan fag karena fag memiliki kemampuan yang lebih tinggi untuk melakukan mutasi dan replikasi dibandingkan bakteri secara *in vivo*. Selain itu, stabilitas yang tinggi dari fag akan selalu menyesuaikan diri dengan jumlah bakteri yang menjadi target spesifik. Semakin berkurang jumlah bakteri dalam tubuh manusia, maka akan semakin berkurang pula jumlah fagnya. Hal tersebut terjadi karena sifat virus yang hanya dapat hidup di dalam sel inang yang spesifik, keadaan ini membuat fag mudah beradaptasi dan di alam tidak bersaing dengan mikroorganisme lain termasuk bakteri; (3) terapi dengan fag memiliki target sasaran fag pada bakteri yang spesifik (kespesifikan ini terhadap reseptor pada sel bakteri tertentu) sehingga tidak akan mengganggu mikroorganisme yang merupakan flora normal usus atau gangguan pada usus menjadi lebih ringan (Sabino et al., 2020). Terapi dengan antibiotika tidak spesifik seperti fage sehingga sering menyebabkan ketidakseimbangan terhadap flora normal usus dan menimbulkan munculnya infeksi sekunder seperti infeksi dan diare pada kolon yang disebabkan *Pseudomonas* sp. atau *Clostridium difficile*.

Jenis fag yang memiliki siklus hidup litik cenderung lebih banyak digunakan sebagai agen biokontrol, karena selain spesifikasinya juga mampu melisis sel target (bakteri patogen) sehingga terlihat dampak penurunan terhadap jumlah bakteri. Keunggulan lainnya dari fag adalah material genetik pada fag tidak dapat terintegrasi ke dalam tubuh manusia sehingga terapi menggunakan fag tidak bersifat virulensi pada manusia serta tidak berpengaruh terhadap sifat resistensi fag terhadap antibiotik (Monteiro et al., 2019).

Fag hidup dan berkembang biak di dalam organisme yang uniseluler sedangkan virus lainnya berkembang biak di dalam tubuh organisme lain yang multiseluler. Fag virulen, yaitu fag yang memiliki siklus hidup litik dan menyebabkan lisis inang memiliki kemampuan dalam menyerang spesies sel bakteri tertentu dan tidak memberikan pengaruh terhadap spesies sel bakteri lain (Qadir et al., 2018). Oleh karena karakteristik fag yang spesifik inilah maka fag dapat memberikan hasil yang akurat, cepat, efisien, efektif dan murah. Dari segi biaya, biaya pengobatan menggunakan terapi fag lebih murah dibandingkan dengan pengobatan antibiotik (Rijal et al., 2021). Hal tersebut menjadi salah satu keunggulannya.

Saat ini lebih dari 230 fag litik *S. aureus* telah dipublikasikan dan sekitar 60 fag telah diketahui peta genomnya. Mayoritas fag termasuk famili Siphoviridae dan hanya sebagian kecil yang termasuk famili Myoviridae dan Podoviridae, namun kedua famili fag tersebut merupakan kandidat terbaik untuk diaplikasikan sebagai terapi fag karena sebagian besar memiliki siklus litik (Hyman, 2019).

Berdasarkan penelitian, terapi fag yang diberikan secara intraperitoneal pada mencit terinfeksi *S. aureus* mampu menyelamatkan > 90% mencit dari kematian dan bahkan jumlah fag tidak berkurang pada sirkulasi darah setelah 7 hari eradikasi patogen (Kaur & Chhibber, 2021). Studi menggunakan hewan coba juga mengungkapkan bahwa konsentrasi fag 10^9 PFU mL⁻¹ mampu melisis seluruh sel *S. aureus* dan mengarahkan sel makrofag untuk melakukan fagositosis *S. aureus* (Geng et al., 2020). Pemberian terapi fag memberikan pengaruh positif terhadap sistem imunitas seluler dan humoral pada mencit terinfeksi *S. aureus* yang mengalami penurunan imunitas oleh induksi *cyclophosphamide*.

Peningkatan secara nyata sistem imunitas ditunjukkan oleh naiknya jumlah sel neutrofil, mielosit dan limfosit serta agglutinin. Histopatologis dari organ ginjal dan hati pada pemberian fag litik FR38 secara oral terhadap tikus galur *Sprague dawley* tidak menyebabkan kerusakan pada kedua organ tersebut. Hal ini mengindikasikan terapi fag tidak menimbulkan efek samping pada organ (Malik et al., 2017).

SIMPULAN

Fag memiliki mekanisme kemampuan bertahan hidup yang lama, kemampuan reproduksi yang cepat pada host yang spesifik dan tidak memiliki material genetik yang dapat terintegrasi ke dalam tubuh manusia. Fag yang digunakan untuk terapi adalah fag yang memiliki siklus hidup litik atau dapat melisis sel inang. Fag memiliki kemampuan menginfeksi yang sama seperti virus pada umumnya namun dampaknya yang terbatas; perkembangan resistensi yang terbatas; dan targetnya yang spesifik inilah yang membuat fag berperan dalam berbagai aplikasi untuk terapi penyakit infeksi menular yang disebabkan baik oleh bakteri Gram negatif maupun bakteri Gram positif.

DAFTAR PUSTAKA

- Acharya, K. P., Subramanya, S. H., & Lopes, B. S. (2019). Combatting Antimicrobial Resistance in Nepal: The Need for Precision Surveillance Programmes and Multi-sectoral Partnership. *JAC-Antimicrobial Resistance*, *1*(3), 2–3. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlz066>
- Altamirano, F. L. G., & Barr, J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical Microbiology Reviews*, *32*(2), 1–25. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
- Azam, A. H., & Tanji, Y. (2019). Peculiarities of *Staphylococcus aureus* Phages and Their Possible Application in Phage Therapy. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *103*(11), 4279–4289. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09810-2>
- Broncano-Lavado, A., Santamaría-Corral, G., Esteban, J., & García-Quintanilla, M. (2021). Advances in Bacteriophage Therapy Against Relevant Multidrug-resistant Pathogens. *Antibiotics*, *10*(6), 1–23. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060672>
- Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Chiang, Y. N., Bacigalupe, R., Fillol-Salom, A., Chee, M. S. J., Fitzgerald, J. R., & Penadés, J. R. (2018). Genome Hypermobility by Lateral Transduction. *Science*, *362*(6411), 207–212. <https://doi.org/10.1126/science.aat5867>
- Choliq, F. A., Martosudiro, M., Istiqomah, I., & Nijami, M. F. (2020). Isolasi dan Uji Kemampuan Bakteriofag sebagai Agens Pengendali Penyakit Layu Bakteri (*Ralstonia solanacearum*) pada Tanaman Tomat. *VIABEL: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Pertanian*, *14*(1), 8–20. <https://doi.org/10.35457/viabel.v14i1.996>
- Dao, T. L., Hoang, V. T., Ly, T. D. A., Magmoun, A., Canard, N., Drali, T., Fenollar, F., Ninove, L., Raoult, D., Parola, P., Courjon, J., & Gautret, P. (2020). Infectious Disease Symptoms and Microbial Carriage Among French Medical Students Travelling Abroad: A Prospective Study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *34*, 101–548. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101548>
- Deshanda, R. P., Lingga, R., Hidayati, N. A., Sari, E., & Hertati, R. (2019). Fag *Salmonella* Asal Limbah Pasar Ikan dan Air Sungai di Sekitar Kampus Universitas Bangka Belitung. *EKOTONIA: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi dan Mikrobiologi*, *3*(2), 45–49. <https://doi.org/10.33019/ekotonia.v3i2.758>
- Ganeshan, S. D., & Hosseinidoust, Z. (2019). Phage Therapy with a Focus on the Human Microbiota. *Antibiotics*, *8*(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030131>
- Geng, H., Zou, W., Zhang, M., Xu, L., Liu, F., Li, X., Wang, L., & Xu, Y. (2020). Evaluation of Phage Therapy in the Treatment of *Staphylococcus aureus*-Induced Mastitis in Mice. *Folia Microbiologica*, *65*(2), 339–351. <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00729-9>
- Górski, A., Borysowski, J., & Międzybrodzki, R. (2020). Phage Therapy: Towards a Successful Clinical Trial. *Antibiotics*, *9*(11), 1–7. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110827>
- Hardanti, S., Wardani, A. K., & Rukmi, W. D. (2018). Isolasi dan Karakterisasi Bakteriofag Spesifik *Salmonella typhi* dari Kulit Ayam. *Jurnal Teknologi*

- Pertanian*, 19(2), 107–116. <https://doi.org/10.21776/ub.jtp.2018.019.02.5>
- Hyman, P. (2019). Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth. *Pharmaceuticals*, 12(1), 1-23. <https://doi.org/10.3390/ph12010035>
- Kaur, S., & Chhibber, S. (2021). A Mouse Air Pouch Model for Evaluating the Anti-bacterial Efficacy of Phage MR-5 in Resolving Skin and Soft Tissue Infection Induced by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Folia Microbiologica*, 2021, 1-20. <https://doi.org/10.1007/s12223-021-00895-9>
- Malik, D. J., Sokolov, I. J., Vinner, G. K., Mancuso, F., Cinquerrui, S., Vladislavljevic, G. T., Clokie, M. R. J., Garton, N. J., Stapley, A. G. F., & Kirpichnikova, A. (2017). Formulation, Stabilisation and Encapsulation of Bacteriophage for Phage Therapy. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249, 100-133. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.014>
- Monteiro, R., Pires, D. P., Costa, A. R., & Azeredo, J. (2019). Phage Therapy: Going Temperate? *Trends in Microbiology*, 27(4), 368-378. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.10.008>
- Nilsson, A. S. (2019). Pharmacological Limitations of Phage Therapy. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 124(4), 218-227. <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1688433>
- Pirnay, J. P. (2020). Phage Therapy in the Year 2035. *Frontiers in Microbiology*, 11(1171), 1-8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01171>
- Qadir, M. I., Mobeen, T., & Masood, A. (2018). Phage Therapy: Progress in Pharmacokinetics. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(1), 1-9. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000117093>
- Rijal, K. R., Banjara, M. R., Dhungel, B., Kafle, S., Gautam, K., Ghimire, B., Ghimire, P., Dhungel, S., Adhikari, N., Shrestha, U. T., Sunuwar, D. R., Adhikari, B., & Ghimire, P. (2021). Use of Antimicrobials and Antimicrobial Resistance in Nepal: A Nationwide Survey. *Scientific Reports*, 11(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90812-4>
- Sabino, J., Hirten, R. P., & Colombel, J. F. (2020). Review Article: Bacteriophages in Gastroenterology—from Biology to Clinical Applications. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(1), 53-63. <https://doi.org/10.1111/apt.15557>
- Shrestha, S. K., Shah, N. P., Jha, K. K., Pant, R. P., Joshi, L. R., Bichha, R. P., & Karki, K. B. (2018). Challenges in the Diagnosis of Drug-resistant Tuberculosis by GeneXpert MTB/Rif in Nepal. *SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Diseases and HIV/AIDS*, 16(2), 8–15. <https://doi.org/10.3126/saarctb.v16i2.23337>
- Tomat, D., Casabonne, C., Aquili, V., Balagué, C., & Quiberoni, A. (2018). Evaluation of A Novel Cocktail of Six Lytic Bacteriophages Against Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* in Broth, Milk and Meat. *Food Microbiology*, 76, 434–442. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.07.006>
- Triana, E. (2018). Aktivitas Antibiofilm Bakteri *Escherichia coli* oleh Bakteriofag Secara In Vitro. *Berita Biologi*, 17(1), 77-84. <https://doi.org/10.14203/beritabiologi.v17i1.3234>
- World Health Organization. (2018). *Antimicrobial Resistance and Primary Health Care*. https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/amr.pdf?sfvrsn=8817d5ba_2

- Yu, L., Wang, S., Guo, Z., Liu, H., Sun, D., Yan, G., Hu, D., Du, C., Feng, X., Han, W., Gu, J., Sun, C., & Lei, L. (2018). A Guard-killer Phage Cocktail Effectively Lyses the Host and Inhibits the Development of Phage-resistant Strains of *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *102*(2), 971-983. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8591-z>
- Zhang, Z., Yu, F., Zou, Y., Qiu, Y., Wu, A., Jiang, T., & Peng, Y. (2020). Phage Protein Receptors Have Multiple Interaction Partners and High Expressions. *Bioinformatics*, *36*(10), 2975–2979. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa123>