

REVIEW: KISARAN INANG BAKTERIOFAG SEBAGAI AGEN PENGENDALI BAKTERI *MULTIDRUG-RESISTANT* (MDR)

REVIEW: HOST RANGE BACTERIOPHAGES AS CONTROL AGENTS FOR MULTIDRUG-RESISTANT (MDR) BACTERIA

Affan Gaffar

Prodi Teknologi Pangan, Institut Teknologi dan Kesehatan Aspirasi, Indonesia

Email: affangaffar19@gmail.com

ABSTRACT

Antibiotic resistance has become a major challenge in the fields of healthcare and the food industry, driving the search for alternative therapies such as bacteriophages. Bacteriophages are viruses that specifically infect and kill bacteria, offering advantages such as high specificity, adaptability to bacterial evolution, and minimal side effects on the normal microbiota. This study is a systematic literature review on the use of bacteriophages as control agents against multidrug-resistant (MDR) bacteria, with a focus on the host range of phages. Data were collected from several relevant scientific articles and analyzed descriptively and evaluatively. Bacteriophages are classified based on their morphology, type of nucleic acid, and life cycles (lytic, lysogenic, chronic, or pseudolysogenic), which play a critical role in determining their host range. The adsorption of bacteriophages to specific receptors on bacterial surfaces is key to infection effectiveness. Bacteriophages with a narrow host range (monovalent) are suitable for targeted therapy but are less ideal for polymicrobial infections, whereas phages with a broad host range (polyvalent) are more effective in addressing various MDR infections. Phage therapy also faces challenges, such as host range limitations, the risk of virulence gene transfer, and the need for better regulatory frameworks and pharmacokinetic data. Further research is needed to deepen the understanding of phage-host interactions, develop genetic engineering of phages, and optimize phage cocktail formulations. With proper development, phage therapy has the potential to become an effective solution to combat antibiotic resistance and enhance food safety in the future.

Keywords: *antibiotic resistance, bacteriophage, host range, multidrug-resistant, phage therapy*

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan salah satu tantangan utama dalam dunia kesehatan dan industri pangan saat ini. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak tepat telah menyebabkan munculnya berbagai bakteri patogen yang resistan terhadap banyak obat (multidrug-resistant/MDR). Selama dekade terakhir, jumlah mikroorganisme MDR dilaporkan telah meningkat secara dramatis. Selain itu, antibiotik dilaporkan tidak lagi bekerja secara efektif pada beberapa spesies

bakteri umum. Ini disebut patogen ESKAPE, akronim yang mencakup *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter faecium* (Tommasi et al., 2015). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), penyebab utama resistensi antimikroba meliputi penyalahgunaan atau penggunaan antibiotik secara berlebihan; pencegahan dan pengendalian yang tidak memadai; kurangnya air bersih, sanitasi dan

kebersihan yang layak; kurangnya kesadaran dan pendidikan; dan terakhir, penegakan peraturan yang tidak memadai (World Health Organization, 2021). Kondisi tersebut mengurangi efektivitas terapi antibiotik konvensional, meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas, serta menambah beban ekonomi dalam sistem kesehatan. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi yang efektif untuk mengatasi infeksi akibat bakteri multiresistan. Salah satu pendekatan yang menarik perhatian dalam beberapa dekade terakhir adalah penggunaan bakteriofag sebagai agen terapi. Bakteriofag adalah virus yang secara spesifik menginfeksi dan membunuh bakteri target tanpa mempengaruhi sel inang lainnya. Terapi berbasis bakteriofag memiliki beberapa keunggulan dibandingkan antibiotik, seperti spesifisitas yang tinggi, kemampuan berkembang seiring dengan evolusi bakteri, serta minimnya efek samping terhadap mikrobiota normal. Faktanya, penggunaan klinis terapi bakteriofag pertama yang berhasil tercatat melalui rute intravena dilakukan baru-baru ini, pada tahun 2020, di University of California San Diego (Amerika Serikat, AS), di mana fag digunakan untuk mengobati infeksi MDR *A. baumannii* yang parah. (Aslam et al., 2020). Sejak pencapaian tersebut, pengobatan dengan fag telah menarik minat publik yang semakin besar. Bank fag dan direktori fag internasional juga secara bertahap dikembangkan untuk memfasilitasi konversi penelitian fag ke penggunaan klinis (Nagel et al., 2022). Hingga saat ini, terapi fag telah mendapatkan otorisasi penggunaan darurat (*Emergency Use Authorization/EUA*) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA), yang mengizinkan penggunaan terapi ini tergantung pada tingkat keparahan kasus pasien (Hitchcock et al., 2023).

Kemanjuran dan keamanan penggunaan terapi fag untuk mengatasi bakteri MDR telah dipelajari selama bertahun-tahun. Keuntungan penggunaan terapi fag dibandingkan antibiotik adalah fag menginfeksi

dan membunuh bakteri tertentu tanpa merusak flora normal lain yang ada di dalam tubuh (McCallin et al., 2013). Selain agen terapeutik, fag juga telah banyak digunakan sebagai biomarker deteksi (Kulpakko et al., 2022) dan kontrol biologis untuk bakteri patogen di berbagai sektor (Sundell et al., 2020). Selain itu, interaksi antara fag dan sel inangnya telah dipelajari secara ekstensif untuk mendapatkan pemahaman yang lebih mendalam tentang spesifisitas fag. Namun, penggunaan fag memiliki beberapa keterbatasan, karena beberapa fag memiliki rentang inang yang sempit, fenomena lisogenik, kurangnya kebijakan dan peraturan tentang penggunaan fag, dan kurangnya data farmakokinetik (Lin et al., 2022).

Faktor kunci dalam penggunaan fag adalah bahwa sebagian besar hanya dapat menginfeksi dan membunuh bakteri yang membawa reseptor komplementernya. Hal ini secara efektif menentukan kisaran inang fag litik. Penting juga untuk memahami bagaimana kisaran inang fag memengaruhi efektivitasnya dalam pengobatan penyakit bakteri MDR. Berdasarkan spektrum kisaran inangnya, fag secara umum dapat dikategorikan sebagai monovalen atau polivalen. Fag polivalen memiliki kisaran inang yang luas dan khusus untuk lebih dari dua genus bakteri. Sebaliknya, fag monovalen hanya bekerja dengan spektrum kisaran inang yang terbatas (Kim et al., 2021). Pemahaman yang mendalam mengenai interaksi antara bakteriofag dan bakteri target sangat penting dalam pengembangan terapi fag yang efektif dan berkelanjutan. Oleh karena itu, studi literatur ini bertujuan untuk mengkaji tentang kisaran inang bakteriofag sebagai agen pengendali bakteri multidrug-resistant (MDR).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*systematic literature review*) yang dilakukan pada Februari hingga Maret 2024. Data dikumpulkan dari artikel ilmiah yang dipublikasikan dalam jurnal nasional dan

internasional yang terindeks dalam database seperti PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar. Selain itu, buku akademik, prosiding konferensi, serta laporan penelitian juga dijadikan sebagai referensi tambahan (Tahri et al., 2023). Langkah pertama dalam penelitian ini adalah memilih jurnal yang relevan dengan topik atau bidang penelitian yang sesuai, dengan memastikan bahwa jurnal tersebut memiliki reputasi yang baik serta standar kualitas yang tinggi. Artikel yang dikumpulkan mencakup penelitian tentang bakteriofag dari awal penemuannya hingga perkembangan terbaru. Jurnal yang dianalisis secara spesifik membahas kata kunci terkait bakteri resisten terhadap berbagai obat (MDR), terapi bakteriofag, cakupan inang bakteriofag, cakupan inang sempit, cakupan inang luas, polivalen, dan monovalen. Selanjutnya, metodologi dalam setiap artikel ditinjau untuk memastikan kesesuaiannya dalam menjawab pertanyaan penelitian mengenai jangkauan inang bakteriofag. Data yang diperoleh dari 46 artikel kemudian dianalisis secara deskriptif dan evaluatif, sebelum akhirnya disusun kesimpulan yang tepat berdasarkan informasi yang tersedia dalam artikel yang telah ditelaah (Mudaningrat et al., 2023).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi Bakteriofag

Bakteriofag (atau fag) merupakan jenis virus yang secara khusus menginfeksi dan menghancurkan bakteri pada tahap akhir siklus infeksinya, yang berujung pada kematian serta lisis sel bakteri. Seperti halnya virus lain, bakteriofag dikategorikan sebagai parasit intraseluler obligat. Meskipun memiliki materi genetik yang mampu mengarahkan proses replikasi, mereka tetap bergantung pada sistem reproduksi sel inang bakteri. Secara umum, setiap bakteriofag terdiri dari satu jenis asam nukleat di bagian kepalanya, baik itu asam deoksiribonukleat (DNA) untai ganda atau tunggal maupun asam ribonukleat (RNA), yang dapat berbentuk melingkar atau linier

(Moineau, 2013). Genom fag, yang menentukan seluruh karakteristiknya, dapat memiliki ukuran mulai dari beberapa hingga ratusan kilobasa, dan struktur ini dilindungi oleh lapisan protein yang disebut kapsid (Zrelavs et al., 2020).

Pada tahun 1967, Bradley mengelompokkan bakteriofag ke dalam enam tipe dasar (Grup A hingga F) berdasarkan morfologi dan komposisi asam nukleatnya, termasuk fag filamen, fag ikosahedral, dan fag berekor dengan ssRNA atau ssDNA (Bradley, 1967). Menurut klasifikasinya, fag Grup A memiliki ekor panjang dengan selubung kontraktile, sedangkan Grup B dan C memiliki ekor non-kontraktile yang masing-masing berukuran panjang dan pendek. Sementara itu, fag Grup D dan E tidak memiliki ekor, tetapi dibedakan berdasarkan ukuran kapsomernya. Grup D memiliki kapsomer besar, sedangkan Grup E memiliki kapsomer kecil. Adapun fag Grup F memiliki struktur filamen yang fleksibel. Klasifikasi ini tetap menjadi dasar dalam taksonomi bakteriofag hingga saat ini. Pada tahun 1995, Komite Internasional Taksonomi Virus (ICTV) mengelompokkan bakteriofag berekor ke dalam tiga famili, yaitu *Myoviridae*, *Siphoviridae*, dan *Podoviridae*, yang sesuai dengan Grup A, B, dan C dalam klasifikasi Bradley (Ackermann, 1998). ICTV kemudian memperluas klasifikasi ini menjadi satu ordo utama, 19 famili, dan 31 genera (Ackermann, 2006). Menariknya, sebagian besar bakteriofag yang telah diidentifikasi (sekitar 96%) adalah fag dsDNA berekor yang termasuk dalam famili *Myoviridae*, *Podoviridae*, atau *Siphoviridae* dalam ordo *Caudovirales*, sedangkan hanya sekitar 3,6% dari keseluruhan fag yang bersifat polihedral, berfilamen, atau pleomorfik (Ackermann, 2003).

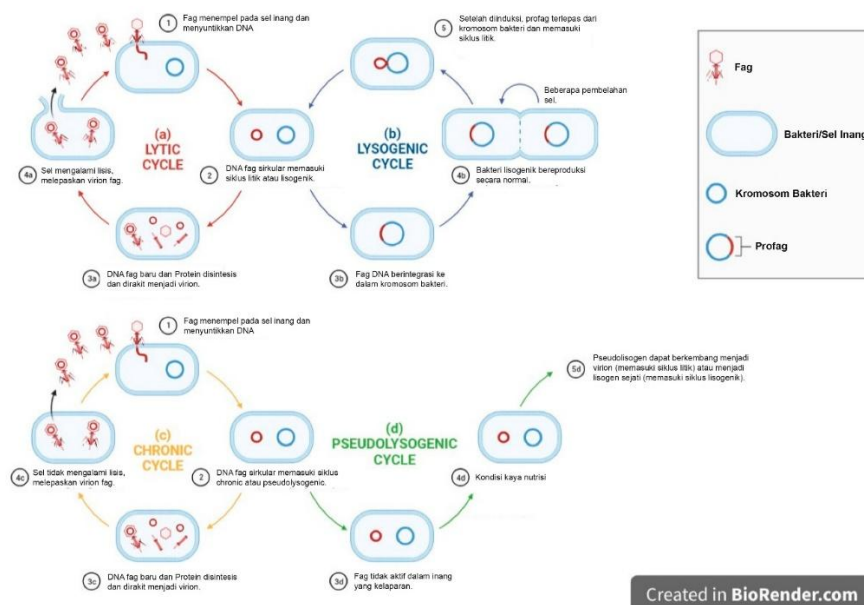
Siklus Hidup dan Hubungannya dengan Rentang Inang Bakteriofag

Kisaran inang bakteriofag bergantung pada kemampuannya untuk bereplikasi dan menghancurkan sel inang bakteri. Oleh karena itu, memahami seluruh aspek interaksi antara

fag dan inangnya, bukan hanya tahap perlekatan tetapi sangat penting untuk memperoleh wawasan lebih dalam mengenai cakupan kisaran inang yang luas maupun terbatas. Setelah fag menempel pada sel bakteri inangnya, fag dapat memasuki salah satu dari beberapa jalur interaksi antara fag dengan inang, yaitu siklus litik, siklus lisogenik, siklus pseudolisogenik, dan siklus kronis (Sieiro et al., 2020).

Fag virulen umumnya mengendalikan metabolisme sel inang setelah infeksi, memanfaatkannya untuk replikasi dan sintesis partikel fag baru. Pelepasan keturunan virus melalui lisis akan memulai kembali siklus litik. Sebaliknya, dalam siklus lisogenik, asam nukleat fag terintegrasi ke dalam genom bakteri,

membentuk profag. Profag ini kemudian diwariskan bersama genom bakteri ke generasi berikutnya hingga akhirnya memasuki siklus litik ketika diaktifkan (Gummalla et al., 2023). Siklus pseudolisogenik merupakan bentuk variasi dari siklus lisogenik, di mana fag tetap dalam kondisi tidak aktif di dalam inang, biasanya terjadi ketika bakteri mengalami kekurangan nutrisi. Sementara itu, pada siklus kronis, fag bereplikasi di dalam sel inang dan keluar dengan mekanisme bertunas alih-alih lisis, sehingga sel inang tetap hidup dan terus menghasilkan fag secara berkelanjutan (Shang et al., 2025). Ringkasan mengenai berbagai interaksi fag-inang ini dapat dilihat dalam Gambar 1



Gambar 1. Diagram alir yang menunjukkan interaksi umum fag–inang (a) siklus litik, (b) siklus lisogenik, (c) siklus kronis, (d) siklus pseudolisogenik.

Adsorpsi Bakteriofage dan Reseptor pada Bakteri MDR

Tahap awal dari infeksi litik biasanya dimulai dengan proses adsorpsi, yang terjadi melalui interaksi spesifik antara fag dan inangnya. Dalam tahap ini, *Receptor-binding proteins* (RBPs) atau adhesin pada fag berikatan dengan reseptor yang terdapat di permukaan sel

bakteri (Le et al., 2013). Fag berekor menggunakan adhesin ekornya untuk berinteraksi dengan reseptor bakteri kemudian menembus permukaan sel bakteri untuk mengeluarkan DNA fag, sedangkan fag tanpa ekor menggunakan protein kapsid seperti spike protein G, kapsid protein F, dan DNA pilot protein H untuk menjalankan fungsi yang setara

dengan ekor dalam proses ejeksi DNA selanjutnya (Sun et al., 2017). Pada fag berekor, ada tiga langkah yang terlibat dalam adsorpsi fag: kontak awal dengan reseptor permukaan bakteri, diikuti oleh pengikatan reversibel, dan akhirnya pengikatan ireversibel, di mana fag tidak dapat lagi terdisosiasi dari permukaan sel bakteri (Silva et al., 2016; Storms & Sauvageau, 2015). Spesifisitas inang fag ditentukan pada tahap ini karena langkah selanjutnya dalam siklus litik hanya dapat berlangsung jika fag berhasil menempel dan menembus sel bakteri; oleh karena itu identifikasi reseptor permukaan sel sangat penting. Ada berbagai reseptor permukaan sel pada bakteri Gram-positif dan bakteri Gram-negatif yang dapat ditargetkan oleh fag selama penyerapan. Reseptor ini dapat berupa komponen dinding sel bakteri seperti protein, polisakarida, lipopolisakarida, dan karbohidrat, atau struktur yang menonjol seperti pili, flagela, dan kapsul (Szczyka et al., 2010).

Pada bakteri Gram-positif, reseptor permukaan yang umum dikenali oleh fag adalah peptidoglikan atau murein dan asam teikoat, keduanya merupakan komponen penting dari dinding sel bakteri (Silva et al., 2016). Sementara itu, pada strain Gram-positif yang resisten terhadap banyak obat (MDR) seperti *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), penelitian telah melaporkan bahwa asam teikoat pada dinding sel berperan sebagai reseptor bagi fag dengan rentang inang luas, seperti fag Φ MR003, untuk mengenali dan berikatan (Peng et al., 2019). Fag lainnya seperti fag Φ SA039, yang dapat menginfeksi MRSA, juga mengenali asam teikoat dinding sel sebagai reseptor, namun dengan perbedaan bahwa fag Φ SA039 juga memerlukan residu β -GlcNAc pada asam teikoat dinding untuk proses adsorpsi fag (Azam et al., 2018). Selain itu, protein membran *phage infection protein of Enterococcus faecalis* (PIPEF) dan antigen polisakarida *enterokokus* (Epa) telah diidentifikasi sebagai reseptor pada enterokokus resisten vankomisin (VRE) dan

dapat berikatan dengan berbagai fag spesifik *enterokokus* (Chatterjee et al., 2019).

Pada bakteri Gram-negatif, reseptor permukaan khas yang dapat ditempel oleh fag adalah lipopolisakarida dan protein yang terletak di membran luar, flagela, pili, dan kapsul (Silva et al., 2016). Pada spesies *Shigella* Gram-negatif yang resisten terhadap berbagai obat (MDR), baru-baru ini ditemukan bahwa fag bernama Sfin-1 dapat menginfeksi *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, dan *Shigella dysenteriae* dengan mengenali antigen O lipopolisakarida untuk adsorpsi (Ahamed et al., 2019). Selain itu, polisakarida kapsular yang terdiri dari unit K berulang yang tersusun rapat telah diidentifikasi sebagai reseptor *A. baumannii* yang resisten terhadap karbapenem bagi fag ϕ CO01 spesifik *A. baumannii* untuk melakukan adsorpsi (Altamirano et al., 2020). Lebih lanjut, dalam studi terapi fag, fag *Pseudomonas* LPS-5 dan TIVP-H6 terbukti secara spesifik menargetkan MDR *P. aeruginosa* dengan mengikat lipopolisakarida (LPS) dan pili tipe-IV (T4P) (Chan et al., 2023). Terakhir, fag Pharr dan Φ KpNIH-2 telah terbukti mampu menginfeksi *K. pneumoniae* MDR dengan cara berikatan pada polisakarida kapsular serta membran luar OmpC atau lipopolisakarida (Hesse et al., 2020).

Secara singkat, potensi sebuah fag dalam mempengaruhi populasi bakteri dan kerentanan bakteri terhadap infeksi fag sangat bergantung pada rentang inang fag tersebut, terutama ditentukan oleh sifat adsorpsinya (Abedon & Thomas-Abedon, 2010). Baik karakteristik bakteri maupun fag, seperti sifat dan lokasi reseptor permukaan sel bakteri serta RBPs, dapat membatasi rentang inang fag, sehingga membuatnya spesifik terhadap satu spesies bakteri atau bahkan hanya beberapa strain dalam satu spesies bakteri. Sebelum memulai terapi fag atau menerapkan fag dalam industri pangan, sangat penting untuk mengidentifikasi rentang spesifisitasnya terhadap bakteri patogen yang dimaksud.

Interaksi Bakteriofag dengan Inang

Seperti yang disebutkan sebelumnya, fag dapat membunuh bakteri yang resisten terhadap antibiotik pada tahap akhir siklus infeksi. Siklus hidup fag menentukan peran yang mereka mainkan dan bagaimana mereka dapat diterapkan dalam berbagai pendekatan. Ada dua mode utama infeksi oleh bakteriofag yaitu infeksi litik (virulen) dan infeksi lisogenik, yang masing-masing dilakukan oleh fag litik dan fag lisogenik. Dalam infeksi litik, fag menginfeksi dan membunuh sel inangnya dalam empat tahap: adsorpsi pada permukaan sel inang, penyisipan DNA fag, replikasi DNA fag, lisis sel inang, dan pelepasan fag yang baru terbentuk ke lingkungan (Kutter et al., 2005). Sebaliknya, dalam infeksi lisogenik terdapat dua kemungkinan hasil yaitu sel inang dapat mengalami lisis dan melepaskan fag yang baru terbentuk, mirip dengan infeksi litik, atau DNA fag dapat berintegrasi ke dalam kromosom bakteri menjadi profag. Profag ini bersifat non-infeksius hingga terinduksi oleh iradiasi UV atau bahan kimia, yang kemudian memicunya untuk memasuki siklus litik (Skorb et al., 2011). Hal utama yang perlu diperhatikan adalah bahwa induksi fag terutama disebabkan oleh kerusakan DNA. Hasil lain yang mungkin dari lisogenik adalah konversi lisogenik, yaitu perubahan fenotipe dan perilaku bakteri dengan sifat virulensi atau determinan lain seperti gen toksin (biasanya diperoleh dari fag lisogenik). Fag ini dapat melindungi bakteri dari reinfeksi oleh fag lainnya (Moons et al., 2013). Oleh karena itu, fag litik biasanya menjadi pilihan utama untuk terapi fag, sementara penggunaan fag lisogenik masih jarang.

Penelitian Edgar et al., (2012) mencoba menggunakan sistem pengantaran berbasis fag, di mana fag lisogenik digunakan sebagai kendaraan untuk mengantarkan DNA yang mengodekan gen-gen yang peka terhadap obat ke bakteri, dengan tujuan meningkatkan kerentanan bakteri terhadap antibiotik. Mereka berhasil dalam hal ini: *E. coli* K-12 yang resisten terhadap streptomisin dan asam

nalidiksat (NA) mengalami lisogenisasi dengan fag yang telah dirancang membawa gen *rpsL* dan *gyrA* (masing-masing memberikan sensitivitas terhadap streptomisin dan NA), sehingga sensitivitas terhadap antibiotik dapat dipulihkan. Selain itu, Park et al., (2017) mengintegrasikan sistem CRISPR/Cas9 ke dalam genom fag lisogenik (*φ SaBov*) dengan harapan dapat mengatasi keterbatasan sistem pengantaran berbasis fag yang ada saat ini. Selain berhasil memperluas spesifisitas inang dengan melengkapi protein serabut ekor fag, mereka juga berhasil menghilangkan gen faktor virulensi dari strain *S. aureus* (RF122) untuk mencegah kontaminasi dan penyebaran gen virulensi melalui transduksi. Sebanyak 10 superantigen (misalnya *sec*, *seg*, dan *selo*) dan 11 sitolisin (misalnya *hla*, *hlgA*, dan *lukD*) dari RF122 dihapus dari kromosom *S. aureus* menggunakan pertukaran alelik dengan sistem vektor shuttle yang telah dimodifikasi (*pMAD-secY system*). Hasilnya menunjukkan bahwa lisat fag yang dihasilkan dari strain yang dimodifikasi ini (*R122-19Δnuc*) tidak menyebabkan sitotoksitas atau superantigenisitas (Park et al., 2017).

Eksperimen ini menunjukkan bahwa fag temperat yang direkayasa secara genetik dapat digunakan sebagai kendaraan penghantar gen untuk menciptakan antimikroba spesifik-gen yang dapat diprogram dan cenderung memiliki risiko lebih rendah dalam mendorong resistensi dibandingkan antibiotik. Namun, masih sedikit yang diketahui mengenai potensi keterbatasan penelitian ini. Misalnya, perubahan pada gen bakteri tersebut dapat memengaruhi relung mikrobiologi di lingkungan. Oleh karena itu, diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengisi kesenjangan dalam bidang ini, sehingga fag temperat tetap dapat menjadi pilihan dalam terapi fag guna mengurangi ketergantungan kita pada fag litik.

Keragaman Kisaran Inang Bakteriofag

Bakteriofag dapat dikategorikan secara luas menjadi bakteriofag monovalen dan bakteriofag polivalen, bergantung pada

spektrum rentang inangnya masing-masing. Bakteriofag monovalen didefinisikan sebagai bakteriofag yang memiliki rentang inang sempit dan spesifik terhadap satu genus bakteri, sedangkan bakteriofag polivalen adalah bakteriofag dengan rentang inang luas yang spesifik terhadap lebih dari dua genus (Kim et al., 2021). Sebagian besar bakteriofag yang telah dilaporkan bersifat spesifik terhadap spesies atau strain tertentu, sehingga dikatakan hanya memiliki spesifisitas yang sempit.

Sebagian besar fag yang dilaporkan sebelumnya bersifat spesifik terhadap spesies atau strain, dengan cakupan spesifisitas yang sempit. Fag dengan rentang inang yang sempit, yang hanya menginfeksi satu spesies, lebih disukai di masa lalu sebagai upaya untuk mencegah virus fag mengganggu mikrobioma manusia (Hyman, 2019). Fag dengan rentang inang yang sempit ini telah diisolasi oleh Auad et al., (1997), Lu et al., (2003), Lin et al., (2011), dan Gaffar et al., (2024) dengan menggunakan satu inang bakteri. Namun, penggunaan jenis fag ini sangat membatasi penerapan terapi fag, karena banyak infeksi disebabkan oleh lebih dari satu jenis bakteri. Sebagai contoh, penyakit perirektal sering kali disebabkan oleh beberapa bakteri seperti *E. coli*, *S. aureus*, dan spesies *Streptococcus* (Liu et al., 2011). Masalah ini semakin rumit karena berbagai infeksi, seperti sepsis dan abses sering kali dikaitkan dengan infeksi bakteri MDR (multi-drug resistant). Sebagai contoh, abses hepar biasanya disebabkan oleh beberapa bakteri, termasuk *E. coli*, *K. pneumoniae*, dan *Enterococci*. Baru-baru ini, *K. pneumoniae* resisten terhadap banyak obat maupun yang hipervirulen, serta *E. coli*, ditemukan menyebabkan infeksi ini secara bersamaan (Kong et al., 2017; Lin et al., 2018).

Selain itu, fag dengan rentang inang yang sempit mungkin juga tidak efektif melawan bakteri MDR secara mandiri. Oleh karena itu, fag ini sering dikombinasikan dengan fag lain yang juga memiliki rentang inang sempit untuk mengembangkan koktail

fag. Law et al. (2019) baru-baru ini mencoba terapi fag pada pasien fibrosis kistik. Pasien tersebut terinfeksi dua strain *P. aeruginosa* MDR dan akibatnya memerlukan ventilasi mekanis. Sebagai pengobatan, digunakan koktail yang mengandung empat fag dengan rentang inang yang diduga sempit, bersama dengan antibiotik lain. Setelah delapan minggu, pasien berhasil bebas dari *P. aeruginosa*. Sebagai kesimpulan, fag dengan rentang inang yang sempit sering kali terbatas hanya pada satu spesies bakteri, sehingga kurang ideal untuk digunakan sendiri dalam terapi fag.

Fag dengan jangkauan inang yang luas, di sisi lain, dianggap lebih berguna dalam terapi fag karena mereka dapat membunuh berbagai spesies bakteri, sehingga mirip dengan antibiotik spektrum luas. Fag ini mungkin dapat mengobati infeksi bakteri yang disebabkan oleh spesies yang sama tetapi dengan strain yang berbeda secara empiris, sehingga menghindari kebutuhan untuk menguji kerentanan strain yang menginfeksi. Fag vB_EcoM_LNA1 (A1) (Ngiam et al., 2021), fag JD419 (Feng et al., 2021), serta fag PAK-P3 dan fag P3-CHA (Morello et al., 2011) termasuk di antara fag yang dapat menginfeksi berbagai strain.

Spektrum luas juga dapat berarti bahwa fag dapat menargetkan bakteri lintas spesies. Misalnya, fag Acpi12 (Khorshidtalab et al., 2022) dan fag Φ SER1 (Bhetwal et al., 2017) merupakan fag yang telah menunjukkan kemampuannya untuk menargetkan berbagai spesies bakteri, seperti *Klebsiella* spp. dan *E. coli*. Fag semacam itu sebelumnya jarang ditemukan, tetapi dalam beberapa tahun terakhir jumlahnya semakin meningkat, kemungkinan sebagai akibat dari meningkatnya penggunaan beberapa reseptor inang untuk mengisolasi mereka. Peningkatan rentang inang yang luas pada bakteriofag dapat disebabkan oleh beberapa faktor lain, termasuk keberadaan plasmid pada sel inang, interaksi biokimia, dan mekanisme resistensi bakteri terhadap fag (Koskella & Meaden, 2013). Selain itu, kemampuan bakteriofag untuk mereplikasi dan

memperbanyak diri di dalam sel inang juga berkontribusi pada peningkatan rentang inang. Secara umum, fag telah diisolasi melalui satu strain inang, dan meskipun pendekatan ini terkadang dapat menghasilkan fag dengan jangkauan inang yang luas, sebagian besar fag semacam itu ternyata memiliki jangkauan yang sempit. Sebagai contoh, 16 strain inang yang berbeda digunakan untuk mengisolasi dan memperluas jangkauan inang *P. aeruginosa* melalui uji *spot assay* (Mapes et al., 2016).

Keuntungan lain dari fag dengan rentang inang yang lebih luas adalah kemampuannya mengurangi masalah ketidaksesuaian antara inang dan fag. Hal ini, pada gilirannya, meminimalkan risiko kegagalan dalam pengobatan penyakit (Hyman, 2019). Singkatnya, rentang inang fag merupakan faktor penting dalam menentukan bagaimana, serta seberapa efektif, fag dapat digunakan dalam terapi fag. Oleh karena itu, penting untuk mempertimbangkan dan meneliti lebih lanjut keunggulan serta keterbatasan fag dengan rentang inang sempit maupun luas guna mengembangkan pengobatan yang sesuai untuk infeksi bakteri MDR serta penyakit lainnya.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami lebih dalam mekanisme interaksi fag-inang, mengembangkan teknik rekayasa genetika untuk meningkatkan efikasi fag, serta mengoptimalkan kombinasi fag dalam terapi. Dengan penelitian yang berkelanjutan, terapi fag dapat menjadi solusi alternatif yang efektif dalam mengatasi resistansi antibiotik dan meningkatkan keamanan pangan di masa depan.

KESIMPULAN

Bakteriofag berpotensi besar sebagai agen pengendali bakteri *multidrug-resistant* (MDR) di bidang medis dan pangan. Kisaran inang fag menentukan efektivitasnya, di mana fag monovalen cocok untuk target spesifik dan fag polivalen efektif melawan berbagai bakteri MDR. Terapi fag menawarkan keunggulan seperti spesifisitas tinggi dan minim efek

samping, namun tantangan seperti pemilihan fag, pembuatan koktail efektif, dan regulasi masih perlu diatasi. Penelitian lanjutan diperlukan untuk meningkatkan efikasi dan optimalisasi terapi fag sebagai alternatif menghadapi resistansi antibiotik dan meningkatkan keamanan pangan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abedon, S., & Thomas-Abedon, C. (2010). Phage Therapy Pharmacology. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(1), 28–47.
<https://doi.org/10.2174/138920110790725410>
- Ackermann, H. W. (1998). Tailed bacteriophages: the order caudovirales. *Advances in Virus Research*, 51, 135–201.
[https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60785-x](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60785-x)
- Ackermann, H. W. (2003). Bacteriophage observations and evolution. *Research in Microbiology*, 154(4), 245–251.
[https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00067-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00067-6)
- Ackermann, H. W. (2006). Classification of bacteriophages. *The Bacteriophages*, 2, 8–16.
- Ahamed, S. K. T., Roy, B., Basu, U., Dutta, S., Ghosh, A. N., Bandyopadhyay, B., & Giri, N. (2019). Genomic and proteomic characterizations of sfm-1, a novel lytic phage infecting multidrug-resistant *Shigella* spp. and *Escherichia coli* C. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1–19.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01876>
- Altamirano, F. G., Forsyth, J. H., Patwa, R., Kostoulas, X., Trim, M., Subedi, D., Archer, S., Morris, F. C., Oliveira, C., Kieley, L., Korneev, D., O'Bryan, M. K., Lithgow, T. J., Peleg, A. Y., & Barr, J. J. (2020). Bacteriophages targeting *Acinetobacter baumannii* capsule induce antimicrobial resensitization. *BioRxiv*, March, 1–28.
- Aslam, S., Lampley, E., Wooten, D., Karris, M., Benson, C., Strathdee, S., & Schooley, R. T. (2020). Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single

- center in the United States. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(9).
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa389>
- Auad, L., De Ruiz Holgado, A. A. P., Forsman, P., Alatossava, T., & Raya, R. R. (1997). Isolation and Characterization of a New *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* Temperate Bacteriophage. *Journal of Dairy Science*, 80(11), 2706–2712.
[https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(97\)76231-3](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(97)76231-3)
- Azam, A. H., Hoshiga, F., Takeuchi, I., Miyanaga, K., & Tanji, Y. (2018). Analysis of phage resistance in *Staphylococcus aureus* SA003 reveals different binding mechanisms for the closely related Twort-like phages ϕ SA012 and ϕ SA039. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(20), 8963–8977.
<https://doi.org/10.1007/s00253-018-9269-x>
- Bhetwal, A., Maharjan, A., Shakya, S., Satyal, D., Ghimire, S., Khanal, P. R., & Parajuli, N. P. (2017). Isolation of Potential Phages against Multidrug-Resistant Bacterial Isolates: Promising Agents in the Rivers of Kathmandu, Nepal. *BioMed Research International*, 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/3723254>
- Bradley, D. E. (1967). Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins. *Bacteriological Reviews*, 31(4), 230–314.
<https://doi.org/10.1128/mmbr.31.4.230-314.1967>
- Chan, B., Stanley, G., Kortright, K., Modak, M., Ott, I., Sun, Y., Würstle, S., Grun, C., Kazmierczak, B., Rajagopalan, G., Harris, Z., Britto, C., Stewart, J., Talwalkar, J., Appell, C., Chaudary, N., Jagpal, S., Jain, R., Kanu, A., ... Koff, J. (2023). Personalized Inhaled Bacteriophage Therapy Decreases Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *MedRxiv*, 2023.01.23.22283996.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.23.22283996v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.23.22283996v1.abstract>
- Chatterjee, A., Johnson, C. N., Luong, P., Hullahalli, K., McBride, S. W., Schubert, A. M., Palmer, K. L., Carlson, P. E., & Duerkop, B. A. (2019). Bacteriophage resistance alters antibiotic-mediated intestinal expansion of enterococci. *Infection and Immunity*, 87(6).
<https://doi.org/10.1128/IAI.00085-19>
- Edgar, R., Friedman, N., Shahar, M. M., & Qimron, U. (2012). Reversing bacterial resistance to antibiotics by phage-mediated delivery of dominant sensitive genes. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(3), 744–751.
<https://doi.org/10.1128/AEM.05741-11>
- Feng, T., Leptihn, S., Dong, K., Loh, B., Zhang, Y., Stefan, M. I., Li, M., Guo, X., & Cui, Z. (2021). JD419, a *Staphylococcus aureus* Phage With a Unique Morphology and Broad Host Range. *Frontiers in Microbiology*, 12(April), 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.602902>
- Gaffar, A., Jatmiko, Y. D., & Prihanto, A. A. (2024). Isolation and Characterization of *Salmonella* Typhimurium Lytic Bacteriophages from Fermented Shrimp Paste (Terasi). *AIP Conference Proceedings*, 3001(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1063/5.0183898>
- Gummalla, V. S., Zhang, Y., Liao, Y. Te, & Wu, V. C. H. (2023). The Role of Temperate Phages in Bacterial Pathogenicity. *Microorganisms*, 11(3).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11030541>
- Hesse, S., Rajaure, M., Wall, E., Johnson, J., Bliskovsky, V., & Gottesman, S. (2020). Phage Resistance in Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 Evolves via Diverse Mutations That Culminate in Impaired Adsorption. *MBio*, 11(1), e02530-19.
- Hitchcock, N. M., Devequi Gomes Nunes, D., Shiach, J., Valeria Saraiva Hodel, K., Dantas Viana Barbosa, J., Alencar Pereira Rodrigues, L., Coler, B. S., Botelho Pereira Soares, M., & Badaró, R. (2023). Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy. *Viruses*, 15(4).
<https://doi.org/10.3390/v15041020>
- Hyman, P. (2019). Phages for phage therapy: Isolation, characterization, and host range breadth. *Pharmaceuticals*, 12(1).
<https://doi.org/10.3390/ph12010035>
- Khorshidtalab, M., Durukan, İ., Tufekci, E. F., Nas, S. S., Abdurrahman, M. A., & Kiliç,

- A. O. (2022). Isolation and Characterization of Lytic Bacteriophages from Wastewater with Phage Therapy Potentials Against Gram-Negative Bacteria. *Eurasian Journal of Medicine*, 54(2), 157–164. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.21010>
- Kim, S. H., Adeyemi, D. E., & Park, M. K. (2021). Characterization of a new and efficient polyvalent phage infecting *E. coli* o157:H7, *Salmonella* spp., and *Shigella sonnei*. *Microorganisms*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102105>
- Kong, H., Yu, F., Zhang, W., & Li, X. (2017). Clinical and microbiological characteristics of pyogenic liver abscess in a tertiary hospital in East China. *Medicine (United States)*, 96(37). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008050>
- Koskella, B., & Meaden, S. (2013). Understanding Bacteriophage Specificity in Natural Microbial Communities. *Viruses*, 5(3), 806–823. <https://doi.org/10.3390/v5030806>
- Kulpakko, J., Juusti, V., Rannikko, A., & Hänninen, P. E. (2022). Detecting disease associated biomarkers by luminescence modulating phages. *Scientific Reports*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06433-y>
- Kutter, E., Raya, R., & Carlson, K. (2005). *Molecular mechanisms of phage infection*.
- Le, S., He, X., Tan, Y., Huang, G., Zhang, L., Lux, R., Shi, W., & Hu, F. (2013). Mapping the Tail Fiber as the Receptor Binding Protein Responsible for Differential Host Specificity of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteriophages PaP1 and JG004. *PLoS ONE*, 8(7), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068562>
- Lin, J., Du, F., Long, M., & Li, P. (2022). Limitations of Phage Therapy and Corresponding Optimization Strategies: A Review. *Molecules*, 27(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules27061857>
- Lin, L., Han, J., Ji, X., Hong, W., Huang, L., & Wei, Y. (2011). Isolation and characterization of a new bacteriophage MMP17 from *Meiothermus*. *Extremophiles*, 15(2), 253–258. <https://doi.org/10.1007/s00792-010-0354-z>
- Lin, Y., Cheng, Y., Chuang, C., Chou, S., Liu, W., Huang, C., & Yang, T. (2018). Molecular and Clinical Characterization of Multidrug Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strains from Liver Abscess in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(5), e00174–20.
- Liu, C. K., Liu, C. P., Leung, C. H., & Sun, F. J. (2011). Clinical and microbiological analysis of adult perianal abscess. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 44(3), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.024>
- Lu, Z., Breidt, F., Fleming, H. P., Altermann, E., & Klaenhammer, T. R. (2003). Isolation and characterization of a *Lactobacillus plantarum* bacteriophage, ΦJL-1, from a cucumber fermentation. *International Journal of Food Microbiology*, 84(2), 225–235. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(03\)00111-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00111-9)
- Mapes, A. C., Trautner, B. W., Liao, K. S., & Ramig, R. F. (2016). Development of expanded host range phage active on biofilms of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Bacteriophage*, 6(1), e1096995. <https://doi.org/10.1080/21597081.2015.1096995>
- McCallin, S., Alam Sarker, S., Barretto, C., Sultana, S., Berger, B., Huq, S., Krause, L., Bibiloni, R., Schmitt, B., Reuteler, G., & Brüssow, H. (2013). Safety analysis of a Russian phage cocktail: From MetaGenomic analysis to oral application in healthy human subjects. *Virology*, 443(2), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.022>
- Moineau, S. (2013). “Bacteriophage.” Brenner’s encyclopedia of genetics.
- Moons, P., Faster, D., & Aertsen, A. (2013). Lysogenic conversion and phage resistance development in phage exposed *Escherichia coli* biofilms. *Viruses*, 5(1), 150–161.

- <https://doi.org/10.3390/v5010150>
- Morello, E., Sausseureau, E., Maura, D., Huerre, M., Touqui, L., & Debarbieux, L. (2011). Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: First steps towards treatment and prevention. *PLoS ONE*, 6(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016963>
- Mudaningrat, A., Indriani, B. S., Istianah, N., Retnoningsih, A., & Rahayu, E. S. (2023). Literature Review: Pemanfaatan Jenis-Jenis *Syzygium* di Indonesia. *Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya (JB&P)*, 10(2), 135–156. <https://doi.org/10.29407/jbp.v10i2.20815>
- Nagel, T., Musila, L., Muthoni, M., Nikolich, M., Nakavuma, J. L., & Clokie, M. R. (2022). Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world. *Current Opinion in Virology*, 53, 101208. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101208>
- Ngiam, L., Schembri, M. A., Weynberg, K., & Guo, J. (2021). Bacteriophage isolated from non-target bacteria demonstrates broad host range infectivity against multidrug-resistant bacteria. *Environmental Microbiology*, 23(9), 5569–5586. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15714>
- Park, J. Y., Moon, B. Y., Park, J. W., Thornton, J. A., Park, Y. H., & Seo, K. S. (2017). Genetic engineering of a temperate phage-based delivery system for CRISPR/Cas9 antimicrobials against *Staphylococcus aureus*. *Scientific Reports*, 7(August 2016), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep44929>
- Peng, C., Hanawa, T., Azam, A. H., LeBlanc, C., Ung, P., Matsuda, T., Onishi, H., Miyanaga, K., & Tanji, Y. (2019). Silviavirus phage ϕ MR003 displays a broad host range against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of human origin. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(18), 7751–7765. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10039-2>
- Shang, J., Wang, K., Zhou, Q., & Wei, Y. (2025). The Role of Quorum Sensing in Phage Lifecycle Decision: A Switch Between Lytic and Lysogenic Pathways. *Viruses*, 17(3). <https://doi.org/10.3390/v17030317>
- Sieiro, C., Areal-hermida, L., Pichardo-gallardo, Á., Almuiña-gonzález, R., de Miguel, T., Sánchez, S., Sánchez-pérez, Á., & Villa, T. G. (2020). A hundred years of bacteriophages: Can phages replace antibiotics in agriculture and aquaculture? *Antibiotics*, 9(8), 1–30. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080493>
- Silva, J. B., Storms, Z., & Sauvageau, D. (2016). Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiology Letters*, 363(4), fnw002.
- Skorb, E. V., Andreeva, D. V., Raiski, A. P., Belyasova, N. A., Möhwald, H., & Sviridov, D. V. (2011). Titanium dioxide-assisted photocatalytic induction of prophages to lytic cycle. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 10(12), 1974–1978. <https://doi.org/10.1039/c1pp05195d>
- Storms, Z. J., & Sauvageau, D. (2015). Modeling tailed bacteriophage adsorption: Insight into mechanisms. *Virology*, 485, 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.007>
- Sun, Y., Roznowski, A. P., Tokuda, J. M., Klose, T., Mauney, A., Pollack, L., Fane, B. A., & Rossmann, M. G. (2017). Structural changes of tailless bacteriophage Φ x174 during penetration of bacterial cell walls. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(52), 13708–13713. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716614114>
- Sundell, K., Landor, L., Castillo, D., Middelboe, M., & Wiklund, T. (2020). Bacteriophages as Biocontrol Agents for *Flavobacterium psychrophilum* Biofilms and Rainbow Trout Infections. *PHAGE: Therapy, Applications, and Research*, 1(4), 198–204. <https://doi.org/10.1089/phage.2020.0021>
- Szczuka, E., Szumala-Kąkol, A., Siuda, A., & Kaznowski, A. (2010). Clonal analysis of *Staphylococcus aureus* strains isolated in obstetric-gynaecological hospital. *Polish*

- Journal of Microbiology*, 59(3), 161–165.
<https://doi.org/10.33073/pjm-2010-025>
- Tahri, Hidayanti, S., Atul Ummah, N., Septiana, Y., & Duhana Yusuf, A. (2023). Literature Review: Winogradsky Column sebagai Metode Biologi untuk Degradasi Masker Medis (Disposable Mask). *Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya (JB&P)*, 10(2), 112–118.
<https://doi.org/10.29407/jbp.v10i2.19475>
- Tommasi, R., Brown, D. G., Walkup, G. K., Manchester, J. I., & Miller, A. A. (2015). ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(8), 529–542.
<https://doi.org/10.1038/nrd4572>
- World Health Organization. (2021). *Antimicrobial Resistance*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=The main drivers of antimicrobial,access to quality%2C affordable medicines%2C>
- Zrelavs, N., Dislers, A., & Kazaks, A. (2020). Motley Crew: Overview of the Currently Available Phage Diversity. *Frontiers in Microbiology*, 11(October).
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.57945>