

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) menjadi penyakit infeksi bakteri mematikan yang disebabkan oleh aktivitas *Mycobacterium tuberculosis*, dengan angka kematian mencapai 1,25 juta jiwa per tahun. Sejak 2021, lebih dari 10 juta kasus baru TB terus terjadi setiap tahun dan meningkat sebesar 4,6% antara tahun 2022 dan 2023 (World Health Organization [WHO], 2024). Kesulitan dalam penanganan TB sebagian besar disebabkan oleh tingginya tingkat resistansi terhadap antibiotik yang digunakan, estimasi jumlah orang yang mengembangkan tuberkulosis resistan relatif datar selama tahun 2022 hingga 2023, yaitu berkisar antara empat ratus ribu orang. Proporsi orang yang memiliki MDR-TB (*multidrug-resistant tuberculosis*) adalah sebesar 3,2% di antara kasus baru dan 16% di antara mereka yang sebelumnya menjalani perawatan (WHO, 2024). Hal tersebut menyebabkan TB menjadi ancaman kesehatan publik. Menurut Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dan WHO, infeksi MDR akan menjadi penyebab utama kematian manusia di seluruh dunia pada tahun 2050 (Luong et al., 2020). Berkurangnya efektivitas antibiotik menyebabkan adanya kebutuhan mendesak untuk mengembangkan cara baru dalam menangani infeksi bakteri.

Selain kemampuan resistansi, sulitnya pengembangan obat dan terapi dalam menangani permasalahan TB juga disebabkan oleh lamanya waktu pengujian, karena pertumbuhan *M. tuberculosis* yang lambat, memerlukan waktu 3 hingga 4 minggu. Selain itu penelitian secara langsung menggunakan *M. tuberculosis* juga memiliki risiko patogen yang tinggi (Sparks et al., 2023). Oleh karenanya bakteri model digunakan dalam meneliti aktivitas biologis bakteri penyebab TB, misalnya *Mycobacterium smegmatis*. Beberapa alasan penggunaan *M. smegmatis* sebagai bakteri model dalam penelitian mengenai TB mencakup waktu pertumbuhan yang cepat sekitar 3 hingga 4 hari, tidak patogen terhadap manusia dan hewan, serta memiliki 9 dari 13 gen yang homolog dengan *M. tuberculosis* (Lelovic et al., 2020).

Salah satu alternatif menghadapi penyakit infeksi yang disebabkan oleh aktivitas bakteri adalah menggunakan bakteriofag melalui pendekatan terapi fag yang telah banyak dikembangkan sejak pertama kali digunakan oleh d'Herelle pada

tahun 1917 dalam mengobati penyakit disentri (Bull, 1925), lebih lanjut ketika memasuki era pasca antibiotik (Koesling & Bozzaro, 2022). Penggunaan bakteriofag sebagai agen terapeutik memiliki berbagai kelebihan dibandingkan antibiotik (Letkiewicz et al., 2021; Valerio et al., 2017), salah satu yang penting adalah kemampuannya melakukan ko-evolusi dengan sel inang sehingga dapat beradaptasi terhadap perkembangan resistansi bakteri (Koskella & Brockhurst, 2014). Penelitian Little et al. (2022) menggunakan bakteriofag untuk mengatasi infeksi kulit akibat *M. chelonae* telah berhasil memperbaiki kondisi pasien secara signifikan dalam dua minggu pertama terapi fag dijalankan, setelah sebelumnya gagal diobati dengan sepuluh antibiotik berbeda, yang membuktikan bakteriofag berpotensi sebagai agen pengendali *Mycobacterium*.

Mendukung aplikasi terapi fag, isolasi bakteriofag terus dilakukan dari berbagai lingkungan, karena sifatnya yang *ubiquitous*, ditemukan pada berbagai ekosistem (Parmar et al., 2018). Bakteriofag dapat ditemukan di hampir semua tempat yang menjadi habitat sel inang mereka, seperti perairan tawar, laut, tanah, udara, bahkan tubuh manusia (Alharbi & Ziadi, 2021). Namun untuk kebutuhan terapi fag yang digunakan dalam melawan bakteri patogen manusia, bakteriofag umumnya diisolasi dari sampel perairan, terutama air limbah yang bersumber dari rumah sakit dan pemukiman warga karena menjadi reservoir terbesar bagi bakteriofag, sebab tingginya jumlah bakteri yang ada di dalamnya mendukung pertumbuhan populasi bakteriofag (Nair, 2022). Menurut Ballesté et al. (2022), partikel virus (sebagian besar bakteriofag) yang terkandung di dalam air limbah umumnya memiliki konsentrasi berkisar antara  $10^8$  hingga  $10^{10}$  partikel.mL<sup>-1</sup>. Dubos et al. (1943) berhasil mengisolasi bakteriofag yang menginfeksi *Shigella dysenteriae* dari air limbah domestik di kota New York dan bakteriofag vB\_KpnP\_IME337 yang melisis *Klebsiella pneumoniae* resistan carbapenem berhasil diisolasi dari air limbah rumah sakit di Cina (Gao et al., 2020). Selain itu, Pereira et al. (2021) berhasil mengisolasi bakteriofag dari sampel air limbah domestik di Educandos, Amazonas, yang mampu menginfeksi *M. smegmatis*.

Karakterisasi menjadi tahap penting pertama setelah isolasi bakteriofag untuk memahami potensi aplikasinya, terutama ketika akan digunakan sebagai agen terapeutik. Terapi fag didefinisikan sebagai pemberian bakteriofag virulen secara

langsung kepada pasien dengan tujuan melisis bakteri patogen yang menyebabkan infeksi (Schultz, 1929), sehingga mengevaluasi aktivitas litik suatu jenis bakteriofag merupakan hal yang penting untuk dilakukan. Aktivitas litik didefinisikan sebagai efektivitas bakteriofag dalam menginfeksi dan melisis sel inangnya. Aktivitas litik bakteriofag dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti ekspresi dan difusi protein holin, dosis *multiplicity of infection*, dan kesesuaian DNA bakteriofag dengan sistem molekuler di dalam sel bakteri (Jamalludeen et al., 2007; Konopacki et al., 2020; Wong, 2014). Oleh karena itu, eksplorasi bakteriofag melalui proses isolasi dan karakterisasi menjadi langkah awal yang perlu terus dikaji dalam mengembangkan terapi fag untuk mengatasi permasalahan tuberkulosis akibat infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah ada bakteriofag asal air limbah yang mampu menginfeksi bakteri *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468?
2. Bagaimanakah karakteristik bakteriofag asal air limbah yang menginfeksi *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468?
3. Bagaimanakah aktivitas bakteriofag asal air limbah dalam melisis sel bakteri *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 pada dosis *multiplicity of infection* (MOI) berbeda?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mendapatkan bakteriofag asal air limbah yang mampu menginfeksi *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468.
2. Mengkarakterisasi bakteriofag asal air limbah yang menginfeksi *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468.
3. Mengetahui bakteriofag asal air limbah yang memiliki aktivitas litik terbaik terhadap sel bakteri *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 pada berbagai dosis *multiplicity of infection* (MOI).

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi dan mendapatkan isolat bakteriofag asal air limbah yang berpotensi dikembangkan untuk digunakan dalam terapi fag menyembuhkan penyakit TB akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

