

Potensi Bakteriofag D29 sebagai Pendekatan Inovasi Pengobatan Molekuler terhadap Mutasi TB di Indonesia : Sistematis Review

Deivan Pradana Putra¹, Qolaima Hanifah¹, R. Stevanus Bayu Mangkurat^{2,3}

¹ Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang, Jln. Kedungmundu No.18, Kota Semarang, 50273, Indonesia

² Kementerian Koordinator Bidang Pangan, Graha Mandiri. Jl. Imam Bonjol No. 61, Indonesia

³ International Women University. Jl. Pasir Kaliki No.179, Pamoyanan, Kec. Cicendo, Kota Bandung, Jawa

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Disubmit : 09-08-2025

Direvisi : 20-08-2025

Disetujui : 25-08-2025

Keywords:

Tuberculosis; TB Mutation;
Bakteriofag D29; Molecular
therapy.

Abstrak

Maraknya kasus tuberkulosis (TB) di Indonesia menjadi tantangan besar bagi berbagai pihak sebagai akibat dari peningkatan kasus mutasi resistensi obat Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB, XDR-TB, dan XXDR-TB). Resistensi ini disebabkan oleh mutasi Mycobacterium tuberculosis (M.tb) yang menghambat efektivitas terapi pengobatan konvensional dengan menggunakan antibiotik. Bakteriofag D29 ini dianggap mampu menjadi agen terapi potensial karena kemampuan spesifiknya dalam melisis dan menghancurkan dinding sel M.tb melalui siklus litik, tanpa mempengaruhi flora normal atau jaringan inang. Peninjauan literatur inovasi berbasis molekuler melibatkan bakteriofag D29 menawarkan potensi dalam pendekatan terapi pengobatan baru TB resisten. Bakteriofag D29 memiliki profil keamanan yang baik berdasarkan hasil uji praklinis, meskipun masih diperlukan uji klinis untuk memastikan keamanannya pada manusia. Inovasi implementasi bakteriofag D29 pada manusia dapat menjadi langkah strategis terapi molekuler TB di Indonesia dalam menghadapi beban resistensi yang terus meningkat.

Abstract

The widespread cases of tuberculosis (TB) in Indonesia give a significant due to the rising prevalence of Mycobacterium tuberculosis drug-resistance mutation (MDR-TB, XDR-TB, and XXDR-TB). This resistance is caused by genetic mutations in Mycobacterium tuberculosis (M.tb), which reduce the effecyiveness of conventional antibiotic therapies. Bacteriophage D29 is considered a potential therapeutic agent due to its spesific ability to lyse and destroy the cell wall of M.tb through its lytic cycle, without affecting normal flora or host tissues. A literature review of molecular-based innovations highlight the potential of bacteriophage D29 in offering a novel therapeutic approach for resistant TB. Bacteriophage D29 demonstrated a favorable safety profile in preclinical studies, although clinical trials are still needed to confirm its safety in humans. The implementation of bacteriophage D29 in human therapy could represent a strategic molecular therapy innovation to adress the growing burden of drug-resistant TB in Indonesia.

1. Introduction

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan global yang menyebabkan 10 juta orang jatuh sakit karena TB dan 1,2 juta kematian (Soedarsono et al., 2021). Dalam dua dekade terakhir, strain *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) yang resistan terhadap antibiotik Multi Drug-Resistant (MDR), Extensively Drug-Resistant (XDR), Extremely Drug-Resistant (XXDR) telah muncul sebagai ancaman bagi kesehatan masyarakat di seluruh dunia (Allué-Guardia et al., 2021a). TB resistan obat (DR-TB) terus menjadi ancaman kesehatan masyarakat. Diperkirakan terdapat 465.000 kasus DR-TB. Indonesia menduduki peringkat ke-5 untuk beban DR-TB yang tinggi dengan 24.000 kasus DR-TB. DR-TB merupakan penghalang bagi upaya eliminasi TB global dengan tingkat keberhasilan pengobatan global sebesar 57% untuk DR-TB (Soedarsono et al., 2021).

Hal ini menekankan perlunya mengembangkan strategi pencegahan dan pengobatan tuberkulosis (TB) baru yang inovatif (Allué-Guardia et al., 2021b). Diperkirakan bahwa dalam 35 tahun ke depan, penyakit TB yang resistan terhadap obat akan membunuh sekitar 75 juta orang dan merugikan ekonomi global \$ 16,7 triliun (Allué-Guardia et al., 2021a). Adanya pandemi COVID-19 menyebabkan dengan perkembangan 6,3 juta kasus TB baru karena kurangnya sumber daya dan pengurangan paksa di daerah endemik TB (Allué-Guardia et al., 2021a; Chowdhury et al., 2023).

Secara global, diperkirakan ada 450 ribu kasus baru Multi Drug Resistant tuberculosis (MDR-TB) atau resisten rifampisin pada tahun 2021, di mana hanya 37% yang terkonfirmasi di laboratorium dan dilaporkan, dan dari jumlah tersebut hanya 60% yang berhasil diobati. Indonesia merupakan kontributor terbesar kedua (13%) terhadap kesenjangan global antara perkiraan insiden dan jumlah kasus TB yang dilaporkan, serta termasuk di antara 10 negara teratas untuk jumlah kasus MDR-TB yang tidak diobati (Allué-Guardia et al., 2021; Lestari et al., 2024). Di Asia Tenggara, insiden TB telah mencapai 4.340.000 kasus, di mana 171.000 di antaranya adalah kasus MDR-TB (WHO, 2020).

Studi Patient Pathway Analysis (PPA) tahun 2017 mengungkapkan bahwa 54% penemuan dan pengobatan TB di Indonesia telah dilakukan oleh fasilitas kesehatan pemerintah, 42% oleh sektor swasta, dan 4%. Proporsi kasus TB dari rumah sakit pemerintah dan klinik pemerintah dari target nasional 17% mencapai 16%, sedangkan dari rumah sakit swasta target 23% tercapai 22%, dan dari klinik dan dokter praktik mandiri dari target 1% tercapai 2%. Namun, hanya 32% kasus yang tercatat, yang menunjukkan bahwa 68% kasus tidak dilaporkan (Rahayu et al., 2023).

Terdapat masalah dalam pengobatan TB di Indonesia yaitu adanya masyarakat yang loss to follow-up (LTFU). LTFU merupakan salah satu

faktor utama yang mempengaruhi rendahnya tingkat keberhasilan pengobatan DR-TB. Di Indonesia, tingkat keberhasilan pengobatan di bawah 50% karena tingginya tingkat LTFU (26%) (WHO, 2020). LTFU merupakan masalah serius, menyebabkan mortalitas dan morbiditas bagi pasien, dan menyebabkan penyebaran TB-DR yang luas kepada keluarga dan masyarakat luas, serta pemborosan sumber daya kesehatan (Soedarsono et al., 2021). LTFU disini didefinisikan sebagai pasien yang menerima pengobatan minimal 4 minggu dan pengobatan dihentikan selama lebih dari delapan minggu berturut-turut (WHO, 2020).

Pengobatan untuk MDR-TB sangat sulit karena MDR-TB resisten terhadap dua obat anti-TB lini pertama yang paling efektif (isoniazid dan rifampisin) (Bu et al., 2023; Lestari et al., 2024). Namun, Extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB), sebagai jenis MDR, lebih memprihatinkan karena resisten terhadap isoniazid, rifampisin, serta semua fluoroquinolone dan obat injeksi lini kedua (Bu et al., 2023). Tingkat kesembuhan keseluruhan untuk MDR-TB dan XDR-TB hanya 56% dan 39%, masing-masing (Bu et al., 2023). Selama lebih dari satu dekade, proporsi pasien MDR-TB dan resisten rifampisin yang didiagnosis dengan TB untuk pertama kalinya tetap sekitar 3%–4%, sementara proporsi pasien yang sebelumnya telah diobati untuk TB tetap di angka 18%–21% (Bu et al., 2023). Bahkan, ada negara-negara di mana proporsi kasus MDR-TB yang sebelumnya diobati melebihi 50% (Bu et al., 2023). Proporsi XDR-TB dalam kasus TB jarang dilaporkan (Bu et al., 2023).

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak dilakukan penelitian mengenai pemanfaatan bakteriofag khususnya bakteriofag D29 pada model hewan dan manusia. Beberapa penelitian telah menggunakan bakteriofag D29 terbukti efektif melawan M.tb dan menunjukkan efek antimikroba yang menjanjikan (Singh et al., 2023). Bakteriofag D29 adalah jenis bakteriofag litik yang dapat dengan cepat menembus dan memberantas patogen, sehingga berpotensi digunakan dalam diagnosis dan pengobatan TB (Sengupta et al., 2022). D29 membentuk plak yang sepenuhnya jernih dimana hampir semua sel inang terbunuh, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai opsi terapeutik baru melawan MDR-TB dan XDR-TB, terutama M.tb (Sengupta et al., 2022). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa infeksi bakteriofag D29 menyebabkan peningkatan produksi radikal superoksida (Jeyasankar et al., 2024). Radikal superoksida ini berkontribusi pada pembunuhan mikobakteri selain kematian sel yang disebabkan oleh lisis (Jeyasankar et al., 2024).

2. Methods

Untuk tinjauan ini, metode pencarian literatur yang diterapkan menggunakan Google Scholar, PubMed,

Scopus dan artikel-artikel terkait dengan kata kunci seperti tuberkulosis, mutasi Mycobacterium tuberculosis (M.tb), bakteriofag D29, dan terapi molekuler.

Fokus literatur yang digunakan berdasarkan penelitian terbaru dominan rentang tahun 2020-2024. Topik penelitian meliputi berbagai resistensi M.tb terhadap antibiotik, mutasi M.tb, serta inovasi pengobatan dengan bakteriofag D29. Artikel pertama-tama dikumpulkan kemudian dipilih berdasarkan kriteria tertentu. Data penelitian yang diperoleh dari artikel-artikel tersebut kemudian digabungkan dan dianalisis untuk menggambarkan secara pasti potensi bakteriofag D29 dalam inovasi terapi mutasi M.tb secara molekuler.

3. Results and Discussion

Kultur dan Pemeliharaan Bakteri

M.tb H37Rv dilakukan kultur primer dengan cara diinokulasikan dalam kaldu Middlebrook 7H9 yang dilengkapi dengan gliserol 0,2%, OADC 10% (Bovine albumin fraction V 2,5 g, Dekstrosa 1 g, Katalase 0,0015 g, Oleic acid 0,025 g dalam 50 mL air suling), dan 0,05% Tween-80. Pengkulturan primer pada fase log diinokulasi ke dalam kultur sekunder tanpa Tween-80 dan dilengkapi dengan 2 mM Kalsium Klorida (CaCl₂) untuk meningkatkan kualitas infeksi yang efisien. Semua kultur diinkubasi pada suhu 37 °C dengan pengocok putar pada 180 rpm (Jeyasankar et al., 2024).



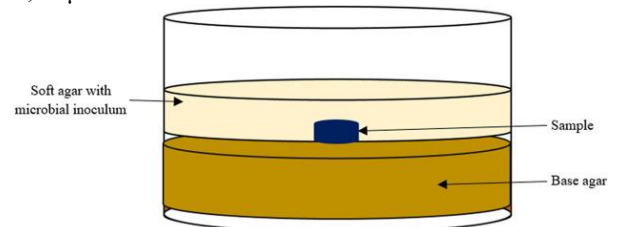
Gambar 1. Middlebrook 7H9 Broth Liquid medium for cultivating mycobacteria. (WASTE, 2015)

Persiapan Bakteriofag D29 : Amplifikasi dan Pemeliharaan

Bakteriofag D29 diamplifikasi dengan Mycobacterium smegmatis menggunakan teknik soft agarose overlay. Media soft agarose dibuat dengan menambahkan agarose (konsentrasi 0,6%) pada media 7H9 yang diperkaya dengan CaCl₂ 2 mM. Setelah sterilisasi, media dibiarkan mendingin hingga 42 °C dan dicampur dengan kultur bakteri fase log (OD 1–2).

Sampel bakteriofag D29 ditetaskan di atas lapisan soft agarose, kemudian dilakukan inkubasi pada suhu 37°C selama 12–24 jam. Setelah inkubasi, buffer SM (Magnesium Sulfate-Tris Chloride-Sodium Chloride) ditambahkan untuk membantu

proses difusi bakteriofag. Plat diinkubasi kembali pada 37 °C selama 3–4 jam atau semalam pada 4 °C. Setelah inkubasi, soft agarose dan tetesan air (embun) pada penutup plat dikumpulkan, kemudian disentrifuge pada 4000 rpm selama 10 menit di suhu 4°C. Supernatan disaring menggunakan filter syringe 0,22 µm.

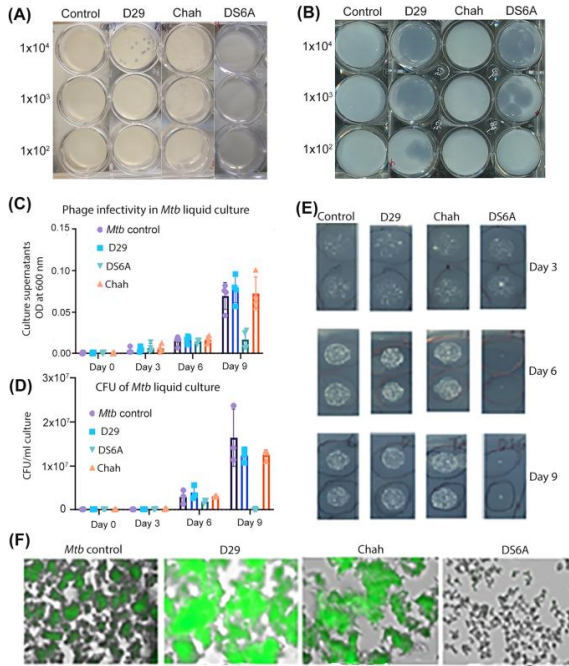


Gambar 2. Skema representasi soft agarose overlay. (Hossain et al, 2022)

Penentuan titer bakteriofag D29 diverifikasi dengan spot assay. Kultur Mycobacterium smegmatis pada fase log ditumbuhkan pada media 7H9 dengan 1,5% agarose, CaCl₂ 2 mM, 10% OADC, dan 0,2% gliserol untuk membentuk bacterial lawn. Seri dilusi pada sampel bakteriofag D29 ditetaskan dan diinkubasi pada 37 °C selama 24 jam. Jumlah plaques kemudian dihitung untuk menentukan titer bakteriofag (Jeyasankar et al., 2024).

Infektivitas Bakteriofag pada M.tb H37Rv

Penelitian ini melibatkan tiga strain bakteriofag diantaranya bakteriofag D29, Chah dan DS6A terhadap infeksi target bakteri M.tb H37Rv dan Mycobacterium smegmatis. Namun yang lebih ditekankan pada hasil penelitian ini akan dominan kepada bakteriofag D29. Penelitian ini dimulai dengan metode awal infeksi dengan hasil serial dilusi (pengenceran) (10²-10⁴ PFU) (Jacobs-Sera et al., 2012). berbagai strain bakteriofag dicampur dengan 1 × 10⁵ CFU M.tb H37Rv dalam media 7H9, diinkubasi pada 37 °C dengan pengocokan selama 1 jam . Kultur infeksi ini kemudian dicampur dengan agar atas (0,8%) dan disebar pada pelat agar 7H10 yang diperkaya 10% OADC. Kemudian M.tb H37Rv dan Mycobacterium smegmatis (1 × 10⁵ CFU) diinfeksi dengan berbagai bakteriofag dan diinokulasi dalam media cair 7H9 yang diperkaya 10% ADC. Hasil kultur kemudian diinkubasi pada 37°C selama 9 hari. Sampel diambil pada hari ke-3, ke-6, dan ke-9 untuk menentukan CFU dan mengukur OD600 (kekeruhan media) untuk menilai pertumbuhan bakteri (Yang et al., 2024).



Gambar 3. Infektivitas Bakteriofag pada Mycobacterium smegmatis dan M.tb H37Rv. (Yang et al., 2024)

Serial dilusi (10^2 – 10^4 PFU) dari berbagai strain bakteriofag dicampur dengan 1×10^5 CFU *M. smegmatis* (A) atau *M.tb H37Rv* (B) dalam media 7H9 dan diinkubasi pada suhu 37 °C dengan pengocokan selama 1 jam. Kultur infeksi ini kemudian dicampur dengan agar atas 0,8% dan disebarkan pada pelat agar 7H10 (12 sumur) yang diperkaya dengan 10% OADC. C–F: Prosedur infeksi dilakukan pada 1×10^5 CFU *H37Rv* menggunakan berbagai bakteriofag pada MOI 1 selama 1 jam. Kultur infeksi kemudian diinokulasikan ke dalam 20 mL media 7H9 yang diperkaya dengan 10% ADC dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 9 hari. Sampel kultur diambil pada hari ke-3, ke-6, dan ke-9 pasca infeksi. Setiap sampel 10 µL dari serial dilusi 10 kali dilakukan plating pada agar plate 7H10 untuk menentukan CFU setelah diinkubasi pada suhu 37°C. (C) OD600 : Kekeruhan kultur cair diukur pada waktu tertentu untuk memantau pertumbuhan bakteri. (D) Statistik CFU : Jumlah koloni dihitung dari kultur cair pada berbagai waktu pengambilan sampel. (E) Pengujian Titer : Infektivitas bakteriofag terhadap *M.tb H37Rv* dianalisis melalui perhitungan titer pada kultur cair. (F) Visualisasi GFP : *H37Rv-GFP* diinfeksi dengan MOI 1, dan ekspresi gen GFP divisualisasikan menggunakan mikroskop fluoresensi setelah 9 hari infeksi untuk mengonfirmasi efektivitas bakteriofag.

Dari hasil penelitian diatas didapatkan bahwa bakteriofag D29 menunjukkan aktivitas antimikroba yang berbeda tergantung pada lingkungan tempat infeksi. Dalam uji kultur cair, efektivitas dari bakteriofag D29 terhadap *M.tb H37Rv* dievaluasi dengan mengukur kekeruhan (OD600) dan menghitung CFU. Bakteriofag D29 mampu membunuh *M.tb* pada plat agar ditandai dengan

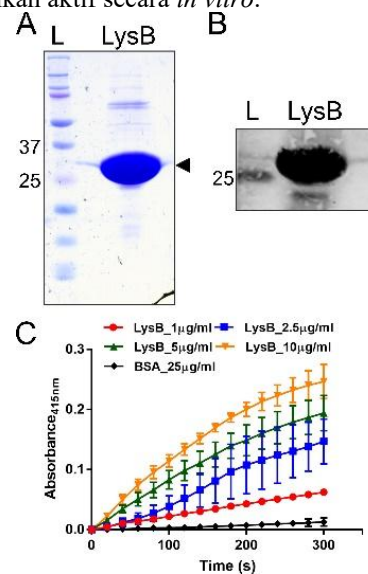
adanya zona jernih pada bagian plat agar yang menandakan bahwa *M.tb* telah lisis (Yang et al., 2024)

Efektivitas Lysin B (Lys B) Bakteriofag D29 dalam Menghambat Aktivitas drug-resistant M.tb H37Rv

Lys B yang Dimurnikan dari Bakteriofag D29 mampu Membunuh M.tb secara In-vitro

Bakteriofag D29 mengkode tiga protein dari kaset litiknya yaitu Lysin A (LysA) (dikodekan oleh gen *gp10*), holin (dikodekan oleh gen *gp11*), dan LysB (dikodekan oleh gen *gp12*) (Pohane et al., 2014). Dalam penelitian ini, dilakukan upaya untuk mengembangkan LysB, sebuah esterase yang berperan dalam mengganggu lapisan asam mikolat, sebagai "enzymiotic" potensial yang mampu membunuh *M.tb*.

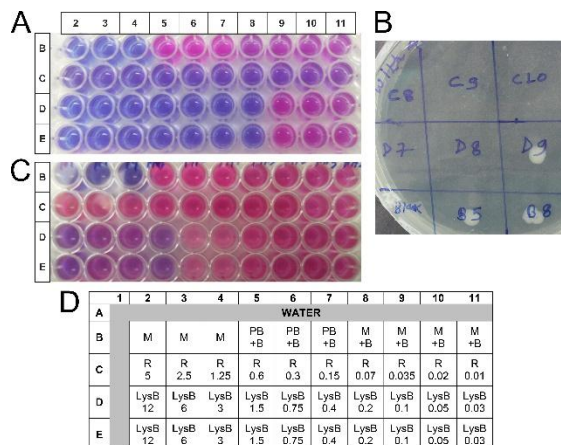
LysB dari bakteriofag D29 dikloning, diekspresikan, dan dimurnikan dari *Escherichia coli*. Protein yang telah dimurnikan dianalisis menggunakan gel poliakrilamid dengan pewarnaan Coomassie Blue dan diuji dengan Western blot menggunakan antibodi anti-LysB (Gambar. 4B). Selanjutnya, aktivitas esterase protein diuji secara *in vitro* menggunakan 4-nitrofenil butirat sebagai substrat. Uji enzim LysB menunjukkan peningkatan absorbansi pada 415nm seiring waktu, yang disebabkan oleh pelepasan p-nitrofenol dari substrat, membuktikan aksi LysB terhadap substrat, membuktikan aksi LysB terhadap substrat tersebut (Gambar. 4C). Profil ini dipantau dengan adanya peningkatan konsentrasi LysB, sedangkan albumin serum sapi (BSA) digunakan sebagai kontrol negatif. Data ini mengonfirmasi bahwa enzim yang dimurnikan aktif secara *in vitro*.



Gambar 4. LysB dimurnikan dari D29 adalah active esterase. (Singh et al., 2023)

Penelitian dilanjutkan dengan mengukur MIC (Minimum Inhibitory Concentration) LysB terhadap *M.tb* menggunakan uji kolorimetri berbasis

microtiter plate. Beberapa penelitian lain menilai bahwa peningkatan MIC antibiotik seiring dengan meningkatnya ukuran inokulum, dapat meningkatkan munculnya resistensi obat (mutasi bakteri) (Taneja & Tyagi, 2007).



Gambar 5. Aktivitas antimikobakteri *in vitro* dari LysB yang berasal dari bakteriofag D29 terhadap *Mycobacterium tuberculosis* diukur menggunakan uji REMA (Resazurin Microtiter Assay) (Singh *et al.*, 2023)

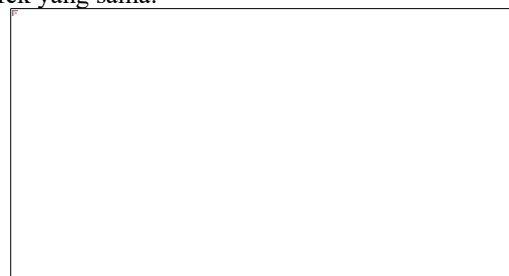
LysB yang berasal dari bakteriofag D29 menunjukkan aktivitas anti-mikobakteri terhadap *M.tb*, ditunjukkan oleh perubahan warna pewarna rezazurin pada konsentrasi tertentu. Konfirmasi tambahan dilakukan dengan menumbuhkan sampel pada plat agar MB 7H11, yang menguatkan hasil, uji REMA. Eksperimen ini menggunakan kontrol seperti buffer, rifampisin, dan bakteri tanpa perlakuan untuk memastikan validitas data.

Tabel 1. MIC LysB dari bakteriofag D29 dan obat anti-TB rifampisin terhadap *M.tb* pada berbagai inokulum. (Singh *et al.*, 2023)

Organisme	Ukuran Inokulum (CFU/mL)	D29LysB (µg/mL)	Rifampisin (µg/mL)
<i>M.tb</i> H37Rv	10 ⁵	0.20	0.02
	10 ⁶	12.0	>5.0
Fold change in MIC		60.0	>250.0

Peningkatan ukuran dari inokulum memengaruhi nilai MIC Lys B dan rifampisin di mana MIC rifampisin meningkat tajam dari 0,02 µg/mL menjadi >5,0 µg/mL, sedangkan LysB meningkat secara moderat dari 0,2 µg/mL menjadi 12,0 µg/mL. Kehadiran Tween-80 meningkatkan efektivitas LysB, memungkinkan lisis *M.tb* pada

konsentrasi serendah 3 µg/mL, sementara tanpa Tween-80 diperlukan konsentrasi 6 µg/mL untuk efek yang sama.



Gambar 6. Aktivitas antimikobakteri LysB ditentukan melalui uji lisis pada pelat medium MB 7H11 dengan (A) adanya atau (B) tanpa adanya Tween-80. (Singh *et al.*, 2023)

1. Efektivitas Bakteriofag D29 dalam Mengurangi Pertumbuhan *M.tb*.

Bakteriofag D29 menunjukkan kemampuan yang signifikan dalam mengurangi pertumbuhan *M.tb* H37Rv Pada eksperimen dengan MOI (Multiplicity of Infection) dari 1 hingga 300, D29 mengurangi kerapatan optik (OD) dan unit pembentuk koloni (CFU) secara signifikan dalam waktu 48 jam, dengan tidak adanya pertumbuhan bakteri terlihat selama 25 hari setelah infeksi. Hasil ini menunjukkan bahwa bakteriofag D29 efektif dalam menghambat pertumbuhan *M.tb* untuk jangka waktu tertentu dan memiliki kemampuan replikasi yang cepat yang mendukung aktivitas lisisnya (Jeyasankar *et al.*, 2024)



Gambar 7. Kurva efikasi infeksi bakteriofag (A) D29, (B) TM4, dan (C) DS6A terhadap *M.tb* H37Rv (Jeyasankar *et al.*, 2024)

4. Conclusion

Bakteriofag D29 memiliki potensi yang besar sebagai agen pengobatan molekuler terhadap TB di Indonesia, khususnya kasus resistensi obat seperti MDR-TB, XDR-

TB, dan XXDR-TB. Bakteriofag D29 mampu secara spesifik melisis *M.tb* melalui siklus litiknya tanpa memengaruhi flora normal atau jaringan inang. Protein LysB yang diaktivasi oleh bakteriofag D29 menunjukkan aktivitas antimikobakteri dengan cara

menghancurkan lapisan asam mikolat dari dinding sel M.tb, yang telah terbukti efektif pada model in vitro. Efektivitas LysB meningkat dengan adanya Tween-80. Keunggulan bakteriofag D29 memiliki waktu replikasi yang cepat dan kemampuannya mempertahankan aktivitas di berbagai kondisi lingkungan, menjadikannya sebagai alternatif baru pengobatan molekuler untuk menghadapi tantangan resistensi TB di Indonesia.

6. References

- Allué-Guardia, A., García, J. I., & Torrelles, J. B. (2021a). Evolution of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains and Their Adaptation to the Human Lung Environment. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.612675>
- Allué-Guardia, A., Saranathan, R., Chan, J., & Torrelles, J. B. (2021b). Mycobacteriophages as potential therapeutic agents against drug-resistant tuberculosis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 2, pp. 1–28). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22020735>
- Bu, Q., Qiang, R., Fang, L., Peng, X., Zhang, H., & Cheng, H. (2023). Global trends in the incidence rates of MDR and XDR tuberculosis: Findings from the global burden of disease study 2019. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1156249>
- Chowdhury, K., Ahmad, R., Sinha, S., Dutta, S., & Haque, M. (2023). Multidrug-Resistant TB (MDR-TB) and Extensively Drug-Resistant TB (XDR-TB) Among Children: Where We Stand Now. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.35154>
- Jacobs-Sera, D., Marinelli, L. J., Bowman, C., Broussard, G. W., Bustamante, C. G., Boyle, M. M., ... & Hatfull, G. F. (2012). On the nature of mycobacteriophage diversity and host preference. *Virology*, 434(2), 187–201.
- Jeyasankar, S., Kalapala, Y. C., Sharma, P. R., & Agarwal, R. (2024). Antibacterial efficacy of mycobacteriophages against virulent Mycobacterium tuberculosis. *BMC microbiology*, 24(1), 320.
- Lestari, B. W., Nijman, G., Larasmanah, A., Soeroto, A. Y., Santoso, P., Alisjahbana, B., Chaidir, L., Andriyoko, B., van Crevel, R., & Hill, P. C. (2024). Management of drug-resistant tuberculosis in Indonesia: a four-year cascade of care analysis. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100294>
- Mangkurat B., Rahmiati F., Nurwaesari N., Susanto A.B., Susanto A.H., Pangestuti R., Puspita M., and Meinita M.D.R., 2024. A Mini-Review: Metabolites of *Kappaphycus alvarezii*. *STMJ 4* (2): 50-56
- Mangkurat B., Susanto A.B., Susanto A.H., Pangestuti R., Puspita M., and Meinita M.D.R., 2025. Investigasi Genetika Budidaya Rumput Laut Di Wakatobi, Sulawesi Tenggara. (HAKI ID: 000860873)
- Pohane, A. A., Joshi, H., & Jain, V. (2014). Molecular dissection of phage endolysin: an interdomain interaction confers host specificity in Lysin A of Mycobacterium phage D29. *Journal of biological chemistry*, 289(17), 12085-12095.
- Rahayu, S. R., Susilastuti, M. S., Saefurrohman, M. Z., Azam, M., Indrawati, F., Supriyono, M., ... & Muflikhah, Z. (2023). Lost to Follow-Up among Tuberculosis Patients during the Public-Private Mix Era in Rural Area of Indonesia. *Ethiopian journal of health sciences*, 33(1).
- Sengupta, S., Bhawsinghka, N., Shaw, R., Patra, M. M., & Gupta, S. K. D. (2022). Mycobacteriophage D29 induced association of Mycobacterial RNA polymerase with ancillary factors leads to increased transcriptional activity. *Microbiology (United Kingdom)*, 168(3), 1–14. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001158>
- Singh, A. K., Gangakhedkar, R., Thakur, H. S., Raman, S. K., Patil, S. A., & Jain, V. (2023). Mycobacteriophage D29 Lysin B exhibits promising anti-mycobacterial activity against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 11(6), e04597-22.
- Soedarsono, S., Mertaniasih, N. M., Kusmiati, T., Permatasari, A., Juliasih, N. N., Hadi, C., & Alfian, I. N. (2021). Determinant factors for loss to follow-up in drug-resistant tuberculosis patients: the importance of psycho-social and economic aspects. *BMC Pulmonary Medicine*, 21, 1-8.
- Hossain, M. L., Hammer, K., Lim, L. Y., Hettiarachchi, D., & Locher, C. (2022). Optimisation of an agar overlay assay for the assessment of the antimicrobial activity of topically applied semi-solid antiseptic products including honey-based formulations. *Journal of Microbiological Methods*, 202, 106596.
- Taneja, N. K., & Tyagi, J. S. (2007). Resazurin reduction assays for screening of anti-tubercular compounds against dormant and actively growing Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium smegmatis. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60(2), 288-293.
- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: WHO; 2020.
- Waste, D. O. Middlebrook 7H9 Broth. Technical Sheet. 2 pp. https://www.liofilchem.net/login/pd/ts/610214_TS.pdf
- Yang, F., Labani-Motlagh, A., Bohorquez, J. A., Moreira, J. D., Ansari, D., Patel, S., ... & Yi, G. (2024). Bacteriophage therapy for the treatment of Mycobacterium tuberculosis infections in humanized mice. *Communications Biology*, 7(1), 294.