

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN NOREPINEFRIN DAN
LEVOFLOKSASIN TERHADAP PERTUMBUHAN
Escherichia coli SECARA IN VITRO**



Amina Thayyiba

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN NOREPINEFRIN DAN
LEVOFLOKSASIN TERHADAP PERTUMBUHAN
Escherichia coli SECARA IN VITRO**

Oleh

Amina Thayyiba

NIM 012015653096

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN NOREPINEFRIN DAN
LEVOFLOKSASIN TERHADAP PERTUMBUHAN
Escherichia coli SECARA IN VITRO**

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik pada
Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Universitas Airlangga

Oleh

Amina Thayyiba

NIM 012015653096

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dari semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar. Bagian atau keseluruhan Tesis ini tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik pada bidang studi dan/atau universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan atau ditulis oleh individu selain penyusun kecuali bila dituliskan dengan format kutipan dalam isi Tesis.

Apabila ditemukan bukti pernyataan saya tidak benar maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 18 Agustus 2022



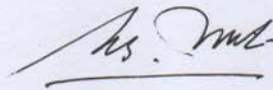
(Amina Thayyiba, dr.)
NIM. 012015653096

LEMBAR PERSETUJUAN

PENELITIAN TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 30 AGUSTUS 2022

Oleh:

Pembimbing Ketua



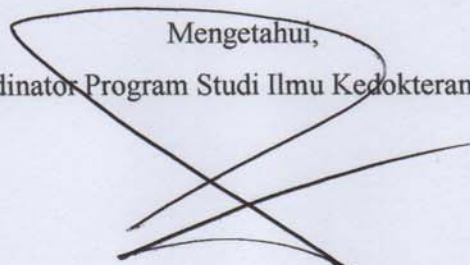
Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK (K)
NIP. 19510221 197802 1 001

Pembimbing



Lindawati Alimsardjono, dr. MKes. Sp. MK (K)
NIP. 19571027 198601 2 001

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Amina Thayyiba, dr.

NIM : 012015653096

Program Studi : Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Judul : Pengaruh Pemberian Norepinefrin dan Levofloksasin terhadap
Pertumbuhan *Escherichia coli* secara In Vitro

Penelitian Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK

JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada Tanggal: 30 Agustus 2022

Panitia Penguji Tesis:

1. Ketua Penguji : Dr. Agung Dwi W. W., dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK
2. Pembimbing Ketua : Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK (K)
3. Pembimbing : Lindawati Alimsardjono, dr. MKes. Sp. MK (K)
4. Penguji : Firman Setiawan, dr., Ph.D, Sp.MK
5. Penguji : Dr. Budi Utomo, dr., MKes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah robbil'alamin, dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah subhanahuwata'ala atas segala limpahan rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan sayaan Tesis berjudul "Pengaruh Pemberian Norepinefrin dan Levofloksasin terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* secara In Vitro". Tesis ini dibuat untuk memperoleh gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Saya sampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., M.S., Sp.MK (K) selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan, nasehat dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
2. Lindawati Alimsardjono, dr., M.Kes. Sp.MK (K) selaku pembimbing kedua yang senantiasa meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan, nasehat dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
3. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Universitas Airlangga yang senantiasa memberikan arahan, nasehat dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

4. Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan saran dan ilmu pengetahuan yang bermanfaat demi perbaikan Tesis ini
5. Firman Setiawan, dr., Ph.D, Sp.MK selaku penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan saran dan ilmu pengetahuan yang bermanfaat demi perbaikan Tesis ini
6. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku pembimbing statistik dan penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan saran dan ilmu pengetahuan yang bermanfaat demi perbaikan Tesis ini
7. Prof. Dr. Kuntaman, dr., M.S., Sp.MK (K) selaku dosen wali yang senantiasa meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan, nasehat dan motivasi dalam proses penyelesaian Tesis ini serta selama menempuh pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Terimakasih yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Mohammad Nasih, M.T., S.E., A.K., CMA.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K).
3. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K) dan segenap jajarannya.
4. Gubernur Kalimantan Timur periode 2013 - 2018, Dr. H. Awang Faroek Ishak atas rekomendasi yang diberikan untuk melanjutkan pendidikan di

program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

5. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Ika Fikriah, dr., M.Kes. atas rekomendasi yang diberikan untuk melanjutkan pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Rini Retno Sukei, dr., M.Kes., atas rekomendasi yang diberikan untuk melanjutkan pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
7. Dr. Lilik Pertiwi Kalalo, dr., Sp.PK atas rekomendasi yang diberikan untuk melanjutkan pendidikan di program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
8. Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr., M.S., Sp.MK (K)
9. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., MS., Sp. MK (K) selaku Kepala Departemen Mikrobiologi RSUD Dr Soetomo Surabaya.
10. Siti Rochmanah Oktaviani S., dr., M.Ked.Klin., Sp.MK selaku Sub. Koordinator Pelayanan Mikrobiologi Klinik Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
11. Para dosen dan staf pengajar program studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

12. Segenap teknisi laboratorium dan karyawan Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membantu saya dalam pelaksanaan penelitian.

Ucapan terimakasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada yang tercinta:

1. Bapak Dadik Agus Soenjoto Taihuttu dan Ibu Achlia Satijawati Dachlan, papa dan mama tercinta yang telah menjadi teladan luar biasa dalam hidup dan atas doanya yang tidak pernah putus.
2. Saudara dan saudari Fahad Ahmed Shah Kaisama Taihuttu, Ansar Ahmed Shah Ibrahim Taihuttu, Diah Budiarti dan Ulfah Wisdayanti, adik-adik tercinta atas bantuan, pengertian dan doanya.
3. Ananda Caesar Cairo Ahmed Shah Ishmael, anak dan jagoan tercinta yang selalu menjadi motivasi dan inspirasi utama dalam hidup.
4. Saudara dan saudari seangkatan Cherry Siregar, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Sukinto, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Encu Sukandi, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Saidatul Hayati, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Rahmi Dianti, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK dan Ayu Permata T.T., dr.
5. Sahabat bermain, berdiskusi, beradu argumen, dan berkompetisi dalam ilmu pengetahuan serta ketrampilan Rahmi Dianty, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Daniel Edbert, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Dicky Bagus Widhyatmoko, dr., dan Merry Puspita, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK.
6. Kakak-kakak tercinta senior alumni PPDS Mikrobiologi Klinik FK Universitas Airlangga Umi Salamah, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Indria Lovita, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Shinta Arya P., dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Wira

Widjaya L., dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Risa Agustina, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Ni Luh Indrayani, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK, Swiandini Kumala, dr., M.Ked.Klin., Sp.MK dan Siti Rochmanah Oktaviani S., dr., M.Ked.Klin., Sp.MK.

7. Teman dan sahabat PPDS Mikrobiologi Klinik FK Universitas Airlangga atas kesempatan berdiskusi, bekerjasama, berbagi semangat, serta ilmu dan ketrampilan selama saya dalam masa pendidikan.

Saya mengucapkan terima kasih banyak kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu-satu atas bantuannya pada proses penelitian hingga selesai. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi masyarakat luas dan pengembangan ilmu pengetahuan. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan oleh saya. Akhir kata, saya menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya apabila terdapat kesalahan dalam penulisan Tesis ini.

Surabaya, 8 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Norepinefrin dan Levofloksasin terhadap
Pertumbuhan *Escherichia coli* secara In Vitro**

Amina Thayyiba

Escherichia coli merupakan salah satu bakteri yang paling banyak menyebabkan infeksi sistemik di dunia (SAIDC, 2017; Sakr, *et al*, 2018; Diekema, *et al*, 2019). Infeksi oleh bakteri ini menyebabkan beban morbiditas, mortalitas, dan ekonomi yang tinggi (Wozniak, *et al.*, 2019; MacKinnon, *et al.*, 2020; Su, *et al.*, 2020). Pemahaman mengenai pola respon bakteri ini terhadap obat-obatan yang sering digunakan di rumah sakit diharapkan dapat meningkatkan efektivitas manajemen penyakit infeksi yang disebabkan oleh *E.coli*, dan dengan demikian menurunkan beban penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh pemberian norepinefrin dan levofloksasin terhadap pertumbuhan *E.coli*, sebagai dua dari berbagai obat yang sering diberikan pada pasien sepsis.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan *post-test-only control group*. Digunakan sepuluh isolat klinis *E.coli* yang peka terhadap levofloksasin. Isolat dikultur dalam media cair dengan dan tanpa norepinefrin dan levofloksasin. Hitung koloni dilakukan menggunakan metode dilusi serial setiap dua jam hingga jam kedua puluh inkubasi. Dilakukan analisis terhadap kurva pertumbuhan dan *generation time* yang terbentuk.

Kelompok yang diberikan norepinefrin menunjukkan pemanjangan fase *lag*, diikuti dengan fase eksponensial yang memiliki *generation time* lebih pendek dibanding kelompok kontrol. Rerata hitung koloni kelompok ini mencapai angka lebih tinggi dibanding kelompok kontrol pada akhir fase eksponensial. Kelompok yang diberikan levofloksasin menunjukkan penurunan hitung koloni dengan segera, dan tidak menunjukkan adanya sel viabel dimulai pada jam kedelapan inkubasi. Kelompok yang diberikan norepinefrin dan levofloksasin menunjukkan penurunan jumlah sel viabel hingga jam keempat pengamatan, diikuti dengan peningkatan kembali pertumbuhan. Didapatkan perbedaan bermakna antara hitung koloni keempat kelompok perlakuan pada jam keempat, keempat belas (akhir fase eksponensial) dan pada jam kedua puluh (akhir pengamatan).

Penelitian ini merupakan satu dari sedikit penelitian di dunia yang mempelajari bagaimana senyawa katekolamin yang diberikan bersama suatu antimikroba dapat memberikan pengaruh yang berbeda terhadap pertumbuhan bakteri *E.coli* secara in vitro dibandingkan pemberian antimikroba saja. Hasil penelitian dapat berdampak pada kemampuan uji kepekaan antimikroba in vitro dalam menggambarkan respon bakteri terhadap antimikroba secara in vivo, terutama pada pasien yang mendapatkan lebih dari satu jenis obat. Hasil penelitian juga dapat berdampak pada protokol pemberian antimikroba apabila didahului dengan pemberian norepinefrin atau obat golongan katekolamin lainnya.

SUMMARY

**The Effect of Norepinephrine and Levofloxacin on
The In Vitro Growth of *Escherichia coli***

Amina Thayyiba

Escherichia coli is notorious as the most frequent cause of systemic infection around the globe (SAIDC, 2017; Sakr, *et al.*, 2018; Diekema, *et al.*, 2019). *E.coli* infections lead to high morbidity, mortality, and economical burden (Wozniak, *et al.*, 2019; MacKinnon, *et al.*, 2020; Su, *et al.*, 2020). A thorough understanding of how this particular bacteria respond to medications often used in healthcare settings can enhance the effectiveness of sepsis patient management, thereby lowering the disease burden. This research aim to study the effect of norepinephrine and levofloxacin as two of the most used medications in the management of sepsis patients to the growth of *E.coli*.

This research is an experimental study using a post-test-only control group design. We used ten clinical isolates of levofloxacin susceptible *E.coli*. The isolates were grown in a broth culture media with and without the presence of norepinephrine and levofloxacin. Colony counts were done using the serial dilution method every two hours until twenty hours incubation period. The growth curves and generation times were then analyzed and compared.

The norepinephrine-treated group showed prolongation of the *lag* phase followed by an exponential phase with a shorter generation time when compared to the control. The levofloxacin-treated group showed an immediate decrease in growth, with zero number of viable cells starting from eight hours of incubation. The study group treated with norepinephrine and levofloxacin showed a decline in colony counts until the fourth hour of the incubation period, followed by an increase in growth. There were significant differences in colony counts among the study groups at the fourth, fourteenth (end of exponential phase), and twentieth hours of incubation (end of the observation period).

This research is one of the few in the world that studied the effect of catecholamine compound given together with an antimicrobial agent on the growth of *E.coli* when compared to an antimicrobial agent only. The result of this study could impact the ability of in vitro antimicrobial susceptibility tests to represent how bacteria respond to antimicrobial agents in vivo, specifically in patients receiving multiple medications. This research could also impact antimicrobial administration protocols following norepinephrine or other catecholamine medications.

ABSTRAK

**Pengaruh Pemberian Norepinefrin dan Levofloksasin terhadap
Pertumbuhan *Escherichia coli* secara In Vitro**

Amina Thayyiba

Latar belakang: *Escherichia coli* merupakan salah satu bakteri yang paling banyak menyebabkan infeksi sistemik di dunia dan menghasilkan beban morbiditas, mortalitas, dan ekonomi yang tinggi. Diperlukan pemahaman yang baik mengenai respon bakteri ini terhadap obat-obatan yang sering digunakan di rumah sakit untuk menurunkan beban penyakit. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh pemberian norepinefrin dan levofloksasin terhadap pertumbuhan *E.coli*. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan *post-test-only control group*. Digunakan sepuluh isolat klinis *E.coli* yang peka terhadap levofloksasin. Isolat dikultur dalam media cair dengan dan tanpa norepinefrin dan levofloksasin. Hitung koloni dilakukan menggunakan metode dilusi serial setiap dua jam hingga jam kedua puluh inkubasi. Dilakukan analisis terhadap kurva pertumbuhan dan *generation time* yang terbentuk. **Hasil:** Kelompok yang diberikan norepinefrin menunjukkan pemanjangan fase *lag*, diikuti dengan fase eksponensial yang memiliki *generation time* lebih pendek dibanding kelompok kontrol. Rerata hitung koloni kelompok ini mencapai angka lebih tinggi dibanding kelompok kontrol pada akhir fase eksponensial. Kelompok yang diberikan levofloksasin menunjukkan penurunan hitung koloni dengan segera, dan tidak menunjukkan adanya sel viabel dimulai pada jam kedelapan inkubasi. Kelompok yang diberikan norepinefrin dan levofloksasin menunjukkan penurunan jumlah sel viabel hingga jam keempat pengamatan, diikuti dengan peningkatan kembali pertumbuhan. Didapatkan perbedaan bermakna antara hitung koloni keempat kelompok perlakuan pada jam keempat, keempat belas dan pada jam kedua puluh. **Kesimpulan:** Pemberian norepinefrin dan levofloksasin menyebabkan inhibisi sementara pertumbuhan *E.coli* yang diikuti dengan peningkatan pertumbuhan. Didapatkan perbedaan pertumbuhan *E.coli* antara kelompok yang diberikan norepinefrin, levofloksasin, serta norepinefrin dan levofloksasin.

Kata kunci: katekolamin, sepsis, pertumbuhan bakteri, antimikroba, aktivitas bakterisidal

ABSTRACT

**The Effect of Norepinephrine and Levofloxacin on
The In Vitro Growth of *Escherichia coli*****Amina Thayyiba**

Background: *Escherichia coli* is notorious as the most frequent cause of systemic infection around the globe that lead to high morbidity, mortality, and economical burden. A thorough understanding of how this particular bacteria respond to medications often used in healthcare settings can enhance the effectiveness of sepsis patient management, thereby lowering the disease burden. **Objective:** This research aim to study the effect of norepinephrine and levofloxacin to the growth of *E.coli*. **Methods:** This research is an experimental study using a post-test-only control group design. We used ten clinical isolates of levofloxacin susceptible *E.coli*. The isolates were grown in a broth culture media with and without the presence of norepinephrine and levofloxacin. Colony counts were done using the serial dilution method every two hours until twenty hours incubation period. The growth curves and generation times were then analyzed and compared. **Result:** The norepinephrine-treated group showed prolonged *lag* phase followed by an exponential phase with a shorter generation time when compared to the control. The levofloxacin-treated group showed an immediate decrease in growth, with zero number of viable cells starting from eight hours of incubation. The study group treated with norepinephrine and levofloxacin showed a decline in colony counts until the fourth hour of the incubation period, followed by an increase in growth. There were significant differences in colony counts among the study groups at the fourth, fourteenth, and twentieth hours of incubation. **Conclusion:** Norepinephrine and levofloxacin, when given together, resulted in ineffective inhibition of the in vitro growth of *E.coli*.

Keywords: catecholamine, sepsis, bacterial growth, antimicrobial, bactericidal activity

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR SPESIALIS	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
LEMBAR PERSETUJUAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xii
<i>SUMMARY</i>	xiii
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Norepinefrin	7
2.1.1 Rumus dan struktur kimia	7
2.1.2 Biosintesis	7
2.2 Levofloksasin	9
2.2.1 Rumus dan struktur kimia	9
2.2.2 Mekanisme kerja	9
2.2.3 Spektrum kerja	11
2.2.4 Penggunaan di klinik	12
2.2.5 Kepekaan <i>E.coli</i> terhadap levofloksasin	13
2.3 <i>Escherichia coli</i>	13
2.3.1 Peran Fe pada <i>E.coli</i>	14
2.3.2 <i>Uptake</i> Fe oleh <i>E.coli</i>	14
2.3.3 Hubungan Fur dan metabolisme <i>E.coli</i>	17
2.4 Pengaruh Norepinefrin terhadap <i>E.coli</i>	18
2.4.1 <i>Bioavalibility</i> Fe	18

2.4.2 Ekspresi gen	21
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	23
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	23
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	24
3.3 Hipotesis Penelitian	24
BAB 4 MATERI DAN METODE	25
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	25
4.2 Populasi, Sampel, Besar dan Teknik Pengambilan Sampel	25
4.2.1 Populasi penelitian	25
4.2.2 Sampel penelitian	26
4.2.3 Kriteria inklusi sampel	26
4.2.4 Kriteria eksklusi sampel	26
4.2.5 Besar sampel	26
4.2.6 Teknik pengambilan sampel	27
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	27
4.3.1 Variabel penelitian	27
4.3.2 Definisi operasional	28
4.4 Bahan Penelitian	29
4.5 Instrumen Penelitian	29
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	29
4.6.1 Lokasi penelitian	29
4.6.2 Waktu penelitian	29
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	30
4.7.1 Prosedur penelitian	30
4.7.2 Pengumpulan data	30
4.8 Alur Penelitian	31
4.8.1 Skema alur penelitian	31
4.8.2 Penjelasan alur penelitian	32
4.9 Penyajian Data	32
4.10 Analisis Data	33
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	34
5.1 Data Penelitian	34
5.2 Hasil dan Analisis Data Penelitian	34
5.2.1 Karakteristik subyek penelitian	34
5.2.2 Kurva pertumbuhan dan <i>generation time</i>	35
5.2.2.1 Kelompok kontrol	35
5.2.2.2 Kelompok perlakuan norepinefrin	36
5.2.2.3 Kelompok perlakuan levofloksasin	37
5.2.2.4 Kelompok perlakuan norepinefrin dan levofloksasin	38
5.2.3 Perbedaan pertumbuhan <i>E.coli</i> berdasarkan kelompok perlakuan	39
5.2.3.1 Hitung koloni	39
5.2.3.2 <i>Generation time</i>	40
BAB 6 PEMBAHASAN	42

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	49
7.1 Kesimpulan	49
7.2 Saran	50
 DAFTAR PUSTAKA	 51
LAMPIRAN	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur kimia norepinefrin	7
Gambar 2.2 Struktur kimia levofloksasin	9
Gambar 2.3 Struktur kimia AI3	20
Gambar 3.1 Kerangka konseptual penelitian	23
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	25
Gambar 4.2 Kerangka operasional penelitian	31
Gambar 5.1 Kurva pertumbuhan kelompok kontrol	35
Gambar 5.2 Kurva pertumbuhan kelompok perlakuan norepinefrin	36
Gambar 5.3 Kurva pertumbuhan kelompok perlakuan levofloksasin	37
Gambar 5.4 Kurva pertumbuhan kelompok perlakuan norepinefrin dan levofloksasin	38
Gambar 5.5 Perbedaan kurva pertumbuhan berdasarkan kelompok perlakuan	39
Gambar 5.6 Perbedaan <i>generation time</i> berdasarkan kelompok perlakuan ...	40

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional penelitian	28