

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

*Escherichia coli* merupakan salah satu bakteri yang paling banyak menyebabkan infeksi sistemik di dunia. Bakteri yang merupakan anggota famili *Enterobacteriaceae* ini menempati peringkat pertama penyebab sepsis di 730 unit perawatan intensif yang berasal dari 84 negara di tahun 2012 (Sakr, *et al*, 2018). *Escherichia coli* menjadi penyebab nomor satu infeksi sistemik di Asia Pasifik pada surveilans yang dilakukan selama tahun 1997 hingga 2016 (Diekema, *et al*, 2019). Sebuah penelitian lainnya yang melibatkan 13 pusat kesehatan di Thailand, Vietnam, dan Indonesia masing-masing pada tahun 2013, 2014 dan 2015 menunjukkan *E.coli* sebagai salah satu penyebab paling sering dari sepsis bakterial (SAIDC Research Network, 2017).

Beban penyakit yang disebabkan oleh *E.coli* terbukti cukup tinggi. Sebuah telaah sistematik dan meta analisis yang dilakukan oleh MacKinnon, *et al*. (2020) menunjukkan bahwa infeksi oleh *E.coli* multiresisten berkaitan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan. Selain mortalitas, infeksi yang disebabkan oleh *E.coli* multiresisten juga menyebabkan peningkatan pengeluaran finansial pelayanan kesehatan bila dibandingkan dengan strain yang suseptibel (Wozniak, *et al.*, 2019; Su, *et al.*, 2020). World Health Organization (2017) menyatakan bahwa galur mutiresisten dari bakteri ini merupakan salah satu mikroba yang termasuk kriteria kritis dalam daftar patogen prioritas target penelitian dan pengembangan antimikroba (WHO, 2017; WHO, 2019). Hal ini menimbulkan

keresahan tersendiri di bidang penyakit infeksi, terutama seiring dengan menurunnya laju penemuan antibiotik baru untuk menangani infeksi bakteri, terutama yang bersifat multiresisten.

Levofloksasin merupakan antibiotik dari golongan fluorokuinolon. Levofloksasin dikembangkan terutama karena potensi antimikroba yang lebih tinggi dan profil toksisitas yang lebih baik dibandingkan dengan antibiotik golongan fluorokuinolon pendahulunya. Levofloksasin memiliki spektrum kerja yang luas, terutama terhadap bakteri enterik Gram negatif (Hooper, 2018). Levofloksasin merupakan salah satu antimikroba yang paling banyak digunakan di dunia (Nisly, *et al.*, 2020; Rhee, *et al.*, 2020; Werida, *et al.*, 2020), termasuk di Indonesia (Hidayat, *et al.*, 2017; Sari, 2019; Wikantiananda, *et al.*, 2019). Berbagai negara telah melaporkan adanya penurunan kepekaan terhadap levofloksasin (Critchley, *et al.*, 2019; Goldstein, *et al.*, 2019; Guo, *et al.*, 2019; Syaikacitta, *et al.*, 2020).

Efikasi antibiotik yang berkesinambungan saat ini terancam oleh diseminasi global dari resistensi. Untuk dapat mengembangkan antibiotik generasi baru yang lebih baik, maka dibutuhkan pemahaman dan pengetahuan yang lebih mendalam mengenai respon bakteri terhadap antibiotik dan hal-hal yang mempengaruhi. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa laju pertumbuhan dan metabolisme bakteri dapat mempengaruhi kerja antibiotik (Lobritz, *et al.*, 2015; Gutierrez, *et al.*, 2017; Yang, *et al.*, 2017; Stokes, *et al.*, 2019). Antibiotik golongan fluorokuinolon yang bersifat bakterisidal adalah salah satu antibiotik yang kerjanya terbukti dipengaruhi oleh laju pertumbuhan dan metabolisme

bakteri (Lobritz, *et al.*, 2015; Gutierrezl, *et al.*, 2017; Yang, *et al.*, 2017; Stokes, *et al.*, 2019).

Norepinefrin adalah neurotransmitter katekolamin yang disintesis dari asam amino tirosin (Bylund & Bylund, 2014; Hall, 2021). Kadar norepinefrin dalam tubuh diketahui meningkat pada berbagai kondisi stress (Groves, *et al.*, 1973; Hasking, *et al.*, 1986; Woolf, *et al.*, 1992; Boyanova, 2017). Norepinefrin diproduksi tidak hanya oleh tubuh manusia, melainkan juga oleh hewan (Marino, *et al.*, 2005; Bauknecht & Jékely, 2017), dideteksi dalam jaringan tumbuhan (Waalkes, *et al.*, 1958; Kulma & Szopa, 2007) dan pada koloni mikroba in vitro (Shishov, *et al.*, 2009; Özogul, 2011; Asano, *et al.*, 2012). Norepinefrin digunakan dalam dunia kedokteran sebagai obat untuk pasien dengan kondisi syok (Hamzaoui & Shi, 2019; Hernández, *et al.*, 2020; Evans, *et al.*, 2021). Telah terdapat berbagai penelitian dalam bidang mikrobiologi yang mempelajari pengaruh norepinefrin terhadap bakteri, diantaranya pengaruh terhadap laju pertumbuhan dan ekspresi gen bakteri (Freestone, *et al.*, 1999; Kinney, *et al.*, 2000; Cogan, *et al.*, 2007; Sandrini, *et al.*, 2014; Widodo, 2018).

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian norepinefrin bersamaan dengan levofloksasin, sebagai obat yang sering digunakan di rumah sakit pada pasien dengan perawatan intensif, akan mempengaruhi pertumbuhan *E.coli*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah referensi bukti ilmiah mengenai pengaruh norepinefrin terhadap pertumbuhan *E.coli* secara in vitro, serta pengaruhnya apabila diberikan bersama antibiotik yang bersifat bakterisidal. Hasil dari penelitian ini juga diharapkan dapat dikembangkan menjadi penelitian lanjutan yang aplikatif terkait pemanfaatan modulasi laju

pertumbuhan mikroba untuk meningkatkan efikasi antibiotik. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi penguat perlunya dikembangkan metode uji kepekaan antibiotik *in vitro* yang memperhitungkan faktor inang sebagai lingkungan tempat tumbuhnya bakteri yang dapat mempengaruhi responnya terhadap antibiotik secara klinis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat perbedaan hitung koloni *Escherichia coli* antara kelompok kontrol, kelompok yang diberikan norepinefrin, levofloksasin serta norepinefrin dan levofloksasin?
2. Apakah terdapat perbedaan *generation time Escherichia coli* antara kelompok kontrol, kelompok yang diberikan norepinefrin, levofloksasin serta norepinefrin dan levofloksasin?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Menganalisis pengaruh pemberian norepinefrin dan levofloksasin terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* secara *in vitro*.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menjelaskan kurva pertumbuhan dan menghitung *generation time E.coli* pada kelompok kontrol
2. Menjelaskan kurva pertumbuhan dan menghitung *generation time E.coli* pada kelompok yang diberikan norepinefrin

3. Menjelaskan kurva pertumbuhan dan menghitung *generation time E.coli* pada kelompok yang diberikan levofloksasin
4. Menjelaskan kurva pertumbuhan dan menghitung *generation time E.coli* pada kelompok yang diberikan norepinefrin dan levofloksasin
5. Menganalisis perbedaan hitung koloni antara kelompok kontrol, kelompok yang diberikan norepinefrin, levofloksasin serta norepinefrin dan levofloksasin
6. Menganalisis perbedaan *generation time* antara kelompok kontrol, kelompok yang diberikan norepinefrin, levofloksasin serta norepinefrin dan levofloksasin

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat teoritis**

1. Memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian norepinefrin dan antibiotik yang bersifat bakterisidal pada pertumbuhan mikroba secara in vitro
2. Memberikan informasi mengenai pemanfaatan modulasi laju pertumbuhan sebagai adjuvan pada terapi antimikroba
3. Memberikan informasi mengenai kondisi inang sebagai faktor yang mempengaruhi respon bakteri terhadap antibiotik

##### **1.4.2 Manfaat praktis**

1. Memberikan dasar pertimbangan mengenai interpretasi hasil uji kepekaan bakteri secara in vitro dan penerapannya pada kondisi klinis

2. Memberikan dasar pertimbangan untuk meningkatkan kesadaran dan upaya pencegahan terjadinya infeksi sekunder oleh *E.coli* pada pasien yang mendapatkan terapi norepinefrin.