

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) merupakan bakteri batang gram negatif yang secara alami berada di lingkungan lembab, baik di tanah dan air. *P. aeruginosa* penyebab infeksi dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi hingga mencapai lebih dari 50% terutama pada pasien dengan *immunocompromised*. Infeksi yang disebabkan bakteri *P. aeruginosa* juga meningkatkan laju mortalitas hingga 18-61% pada pasien *hospital acquired infection* dengan bakteremia (Torok *et al.*, 2017; chen *et al.*, 2018).

Bakteri *P. aeruginosa* mempunyai banyak faktor virulensi, salah satunya adalah biofilm, yang menyebabkan *P. aeruginosa* sulit untuk dieradikasi. Data di tahun 2017 menyatakan bahwa *bloodstream infection* yang berkaitan dengan terbentuknya biofilm menyebabkan hingga 15-30% kematian (Pinto, Simões, & Borges, 2021). Banyak studi sebelumnya menyatakan salah satu bakteri Gram negatif menyebabkan infeksi yang berkaitan erat dengan biofilm adalah *P. aeruginosa* (Jakobsen *et al.*, 2013). Kepadatan bakteri yang tinggi pada biofilm akan meningkatkan transfer gen horizontal yang merupakan mekanisme umum bakteri untuk menyebarkan gen resistensi antimikrobal yang terletak pada elemen gen *mobile* (Verme *et al.*, 2018). Kegagalan terapi infeksi yang disebabkan *P. aeruginosa*, menimbulkan penyakit menjadi kronis dan meningkatkan angka *Multiple drug resistance* (MDR). Beberapa antimikrobal menjadi tidak efektif

untuk terapi bakteri MDR, sehingga strategi mencari alternatif terapi mulai dikembangkan (Dai *et al.*, 2019). Lambatnya penemuan dan pengembangan obat antibiotik baru, menyebabkan para peneliti harus kreatif untuk mengembangkan obat yang salah satunya mempunyai target pada faktor virulensi bakteri (Seleem *et al.*, 2021). Sekarang ini dikembangkan obat sebagai antivirulensi dengan target kerja pada faktor virulensi bakteri dan beberapa strategi fokus pada regulasi produk virulensi melalui hambatan komunikasi sel ke sel yang disebut *quorum sensing* (QS). Penghambatan QS yang juga akan menghambat ekspresi faktor virulensi bakteri dan membantu dalam perjuangan menghadapi infeksi. QS mengatur ekspresi gen dari banyak penentu virulensi *P. aeruginosa* seperti *protease*, *rhamnolipids*, *twitching motility* dan pembentukan biofilm. Dengan menghambat QS, akan membantu sistem imun bekerja menyingkirkan patogen (Seleem *et al.*, 2021). Obat-obat selain antibiotik yang memiliki kemampuan sebagai antimikrobal tidak ditemukan baru-baru ini saja, tetapi lebih dari 100 tahun yang lalu. Paul Erlich melaporkan efek antimikrobal pada *methylen blue* yang mampu menurunkan motilitas bakteri (Obad, Šušković, & Kos, 2015).

Antipiretik dan analgesik merupakan obat yang paling sering digunakan pada penyakit infeksi. *Paracetamol* dan *ibuprofen* sebagai antipiretik dan analgetik yang paling aman dibandingkan obat antipiretik dan analgesik lainnya dilihat dari risiko terhadap gastrointestinal, saluran nafas, kardiovaskuler, dan hepar jika digunakan pada dosis dan waktu yang tepat (Kanabar, 2017). Beberapa analgesik secara langsung dan tidak langsung mempunyai efek menghambat pembentukan biofilm atau sebagai antibiofilm. Studi yang ada sebelumnya menginvestigasi

bahwa *paracetamol* berpotensi mempunyai aktivitas penghambat faktor virulensi dan patogenisitas *P. aeruginosa* strain PAO1. Antipiretik dapat menghambat replikasi virus, menghambat dan merangsang pertumbuhan bakteri atau pertumbuhan jamur, perubahan ekspresi faktor virulensi, perubahan permukaan hidrofobik mikroba, mempengaruhi produksi biofilm, mempengaruhi motilitas, adhesi, dan metabolisme patogen. Antipiretik dapat berinteraksi dengan leukosit untuk *transport* dan *release* antibiotik, modifikasi *susceptibility* bakteri terhadap antibiotik, dan meningkatkan atau mengurangi kejadian mutasi yang akan menyebabkan resistensi antibiotik (Zimmermann & Curtis, 2017).

Paracetamol menghambat faktor virulensi strain PAO1 *P. aeruginosa* dengan efek *Strongly* pada penghambatan terbentuknya biofilm, *moderately* menghambat *rhamnolipid*, *pyocyanin*, *gelatinase*, tahan terhadap keadaan *stress oksidative*, *protease* dan *twitching motility* (Seleem *et al.*, 2021).

Ibuprofen adalah NSAID yang paling populer dan sering digunakan tanpa perlu diresepkan, serta mempunyai efikasi dan keamanan yang tinggi. Studi sebelumnya menyatakan *ibuprofen* berperan pada penyembuhan pasien *uncomplicated Urinary tract infection* (UTI) tanpa tambahan antibiotik (Gágyor *et al.*, 2015). Studi-studi sebelumnya membuktikan bahwa *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) dapat dipakai sebagai antimikrobal dan antibiofilm pada beberapa bakteri sejak obat-obat ini semakin sering digunakan, sehingga diharapkan juga mampu untuk mengeradikasi infeksi yang berhubungan dengan biofilm (Hall *et al.*, 2016; Paes Leme & da Silva, 2021).

Pada penelitian ini akan mengukur *optical density* biofilm yang mampu dihambat oleh obat *paracetamol* dan *ibuprofen* menggunakan alat ELISA reader, dengan merk *iMarkTM Microplate Absorbance Reader Bio Rad* dengan panjang gelombang 595nm (Rhine *et al.*, 1998). Pembentukan biofilm dapat ditentukan dengan beberapa cara, tapi yang paling sering digunakan diantaranya adalah uji mikrotiter *plate* dimana *optical density* film bakteri diwarnai dan ditentukan dengan spektrofotometer (Saxena *et al*, 2041).

Berdasarkan data beberapa penelitian sebelumnya, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek *paracetamol* dan *ibuprofen* terhadap pembentukan biofilm isolat tersimpan bakteri *P. aeruginosa* di RSUD Dr. Soetomo.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan hambatan pembentukan biofilm isolat klinis tersimpan *P. aeruginosa* dengan menggunakan *paracetamol* dosis 125mg, 250mg, 500mg dan 1000mg secara *in vitro*?
2. Apakah ada perbedaan hambatan pembentukan biofilm isolat klinis tersimpan *P. aeruginosa* dengan menggunakan *ibuprofen* dosis 200mg, 400mg, 600mg dan 800mg secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

1. Menentukan hambatan pembentukan biofilm isolat klinis tersimpan *P. aeruginosa* menggunakan *paracetamol* dosis 125mg, 250mg, 500mg dan 1000mg secara invitro.
2. Menentukan hambatan pembentukan biofilm isolat klinis tersimpan *P. aeruginosa* menggunakan *ibuprofen* dosis 200mg, 400mg, 600mg dan 800mg secara invitro.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur nilai *optical density* (OD) biofilm isolat klinis tersimpan *P. aeruginosa* setelah dipaparkan *paracetamol* dosis 125mg, 250mg, 500mg dan 1000mg secara invitro
2. Mengukur nilai *optical density* (OD) biofilm isolat klinis tersimpan *P. aeruginosa* setelah dipaparkan *ibuprofen* dosis 200mg, 400mg, 600mg dan 800mg secara invitro

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah mengenai dosis *paracetamol* dan *ibuprofen* dalam menghambat pembentukan biofilm bakteri *P. aeruginosa* secara invitro.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi obat *paracetamol* dan *ibuprofen* dapat digunakan pada infeksi bakteri *P. aeruginosa* pembentuk biofilm.