

**UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA ALFA
MANGOSTIN KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.)
TERHADAP *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus*
MULTIRESISTEN**

SKRIPSI



Oleh:

**NOVIA ANASTASIA
K 100 060 121**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit infeksi merupakan salah satu jenis penyakit yang terus berkembang di Indonesia. Infeksi merupakan penyakit yang dapat ditularkan dari satu orang ke orang atau dari hewan ke manusia. Infeksi disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, riketsia, jamur, dan protozoa. Organisme-organisme tersebut dapat menyerang seluruh tubuh atau hanya sebagian (Gibson, 1996).

Pengobatan yang biasa dilakukan untuk mengobati penyakit infeksi adalah dengan menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik yang kurang tepat dan dalam dosis yang cukup tinggi dapat menyebabkan resistensi. Timbulnya resistensi bahkan multiresistensi dari populasi bakteri terhadap berbagai jenis antibiotik menimbulkan banyak masalah dalam pengobatan penyakit infeksi (Anonim, 1994).

Sekarang ini, banyak digunakan obat-obatan tradisional terutama dari tumbuh-tumbuhan untuk mengobati suatu penyakit. Salah satu tumbuhan yang bisa digunakan sebagai obat tradisional adalah buah manggis yang menurut hasil penelitian bahwa kulit buah manggis memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antioksidan, dan anti metastasis pada kanker usus (Tambunan, 1998).

Kandungan kimia kulit buah manggis adalah xanton, mangostin, garsinon, flavonoid, dan tanin (Heyne, 1997). Selain itu juga mengandung mangostenol, mangostenon A, mangostenon B, trapezifolixanton, tovofilin B, alfa mangostin, beta

mangostin, garsinone B, mangostinon, mangostanol, flavonoid epikatekin (Suksamrarn *et al.*, 2002).

Xanton dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi sebagai antibakteri, antifungi, antiinflamasi, antileukimia, antiagregasi platelet, selain itu xanton dapat menstimulasi system saraf pusat dan memiliki aktivitas antituberkulosis secara *in vitro* pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Bruneton, 1999; Sluis, 1985). Alfa mangostin adalah senyawa turunan xanton yang diisolasi dari kulit buah manggis.

Berdasarkan penelitian sebelumnya membuktikan bahwa senyawa alfa mangostin mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* resisten penisilin (Farnsworth dan Bunyapraphatsara, 1992), *Enterococci* resisten penisilin dengan MIC 6,25 µg/ml, dan *Staphylococcus aureus* resisten metisilin dengan MIC 6,25-12,5 µg/ml (Sakagami, *et al.*, 2005). Alfa mangostin, beta mangostin, dan garsinon B mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan MIC 6,25 µg/ml (Suksamrarn *et al.*, 2002). Ekstrak kulit buah manggis mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acne* dengan MBC 0,039 mg/ml dan *Staphylococcus epidermidis* dengan MBC 0,156 mg/ml (Chomnawang *et al.*, 2005).

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang aktivitas antibakteri senyawa alfa mangostin kulit buah manggis terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dituliskan masalah sebagai berikut :

Bagaimanakah aktivitas antibakteri senyawa alfa mangostin kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

Untuk menentukan daya antibakteri senyawa alfa mangostin kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten.

D. Tinjauan Pustaka

1. Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

a. Sistematika Tanaman

Sistematika tanaman manggis adalah :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub-divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Guttiferanales

Family : Guttiferae
Genus : *Garcinia*
Spesies : *Garcinia mangostana* L.

(Rukmana, 1995)

b. Penelitian-Penelitian Tentang Manggis

Tanaman manggis mengandung xanton yang telah dibuktikan dapat digunakan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimalaria, antimikroba, dan antiacne/anti jerawat (Walker, 2007).

Ekstrak kulit manggis mempunyai aktivitas melawan sel kanker meliputi kanker payudara, kanker hati, dan leukemia. Selain itu, juga digunakan untuk antihistamin, antiinflamasi, menekan sistem saraf pusat, dan tekanan darah, serta antiperadangan. Buah manggis muda memiliki efek spermiostatik dan spermisida (Sudarsono *et al.*, 2002).

Kulit buah manggis mengandung alfa mangostin, beta mangostin, dan garsinon B yang mempunyai aksi sebagai anti-tuberkulosis karena dapat menghambat *Mycobacterium tuberculosis* dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar 6,25 µg/ml (Suksamrarn, 2002).

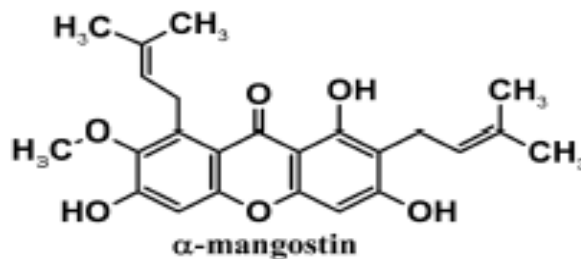
Ekstrak metanol dari kulit terluar (pericarp) *Garcinia mangostana* mempunyai efek antiproliferasi kuat, antioksidasi, dan menginduksi apoptosis (Moongkarndi *et al.*, 2004). Kulit terluar (pericarp) *Garcinia mangostana* dapat menghambat pertumbuhan dari sel leukemia HL60 (Matsumoto *et al.*, 2003).

c. Kandungan Kimia

Kulit buah manggis mengandung mangostenol, mangostenon A, dan mangostenon B, trapezifolixanton, tovofilin B, alfa mangostin, beta mangostin, garsinon B, mangostinon, mangostanol, flavonoid epikatekin (Suksamrarn *et al.*, 2002). Pemeriksaan konstituen pada *Garcinia mangostana* ditemukan 4 komponen baru yaitu garcimangoson A, garcimangoson B, garcimangoson C dan garcimangoson D (Huang *et al.*, 2001).

Kurang lebih enam puluh xanton diisolasi dari *Garcinia mangostana* mengandung β -mangostin, 1-isomangostin, 3-isomangostin, 9-hidroksicalabaxanton, 8-deoksigartanin, dimetilcalabaxanton, garsinon B, garsinon D, garsinon E, gartanin, mangostanol, mangostanin, dan mangostinon (Ji *et al.*, 2007; Walker, 2007).

Alfa mangostin mempunyai nama IUPAC (1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3metil-2-butenil)-9H xanten-9-on) (Sudarsono *et al.*, 2002). Struktur alfa mangostin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa Alfa Mangostin

Ekstrak kulit buah manggis yang larut dalam petroleum eter ditemukan 2 senyawa elektrolit. Kulit kayu, kulit buah, dan lateks kering *Garcinia mangostana* mengandung sejumlah zat warna kuning yang berasal dari dua metabolit yaitu mangostin dan β -mangostin yang berhasil diisolasi. Mangostin merupakan komponen utama sedangkan β -mangostin merupakan konstituen minor. Ditemukan metabolit baru yaitu 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-di(3-metil-2-butenil) xanton yang diberi nama α -mangostanin dari kulit buah *Garcinia mangostana* (Sudarsono *et al.*, 2002).

2. Bakteri

a. *Propionibacterium acne*

Sistematika dari *Propionibacterium acne* adalah :

Kingdom : Bacteria

Phylum : Actinobacteria

Class : Actinobacteridae

Order : Actinomycetales

Family : Propionibacteriaceae

Genus : *Propionibacterium*

Spesies : *Propionibacterium acne*

(Pramasanti, 2008)

Propionibacterium acne termasuk dalam kelompok bakteri Corynebacteria. *Propionibacterium acne* merupakan difteroid anaerob yang biasanya menetap pada kulit normal. Bakteri ini ikut serta dalam patogenesis akne dengan menghasilkan

lipase, yang memecahkan asam lemak bebas dari lipid kulit. Asam lemak ini dapat menimbulkan radang jaringan dan ikut menyebabkan akne. Karena *Propionibacterium acne* merupakan bagian flora kulit normal, kadang-kadang bakteri ini muncul dalam biakan darah dan harus dibedakan sebagai suatu pencemar biakan atau penyebab sebenarnya dari penyakit. *Propionibacterium acne* kadang-kadang menyebabkan infeksi katub jantung prostetik dan lintas cairan serebrospinal (Jawetz *et al.*, 1996).

Propionibacterium acne termasuk bakteri yang tumbuh relatif lambat. *Propionibacterium acne* merupakan tipikal bakteri anaerob Gram positif yang toleran terhadap udara. Ciri-ciri penting dari *Propionibacterium acne* adalah berbentuk batang yang tidak teratur dan terlihat pada pewarnaan Gram positif. Bakteri ini dapat tumbuh di udara dan tidak menghasilkan endospora. Bakteri ini dapat berbentuk filamen bercabang atau campuran antara bentuk batang/filamen dengan bentuk kokoid. *Propionibacterium acne* memerlukan oksigen mulai dari aerob atau anaerob fakultatif sampai ke mikroerofilik atau anaerob. Beberapa bersifat patogen untuk hewan dan tanaman (Pramasanti, 2008).

Pengobatan pada jerawat biasanya digunakan antibiotik seperti benzoil peroksida, eritromisin, dan klindamisin. Benzoil peroksida tersedia dalam bentuk sabun, lotion, krim, dan gel dengan konsentrasi antara 1% sampai 5 %. Eritromisin topikal pada konsentrasi antara 1 % sampai 4 % dengan atau tanpa seng, efektif untuk mengobati inflamasi pada jerawat. Kombinasi eritromisin dengan seng dapat meningkatkan penetrasi eritromisin ke dalam sel pilosebacea. Eritromisin diformulasi

dalam bentuk sediaan gel, lotion, dan larutan yang biasanya digunakan dua kali sehari. Klindamisin topikal dapat menghambat *Propionibacterium acne* dan mempunyai aktivitas sebagai anti inflamasi. Klindamisin diformulasi dalam sediaan gel, lotion, dan larutan yang biasanya digunakan dua kali sehari. Kombinasi klindamisin dengan benzoil peroksida dapat meningkatkan kemanjuran (Dipiro *et al.*, 2005).

b. *Staphylococcus aureus*

Sistematika dari *Staphylococcus aureus* adalah :

Divisi : Protophyta
Kelas : Schizomycetes
Bangsa : Eubacteriales
Suku : Micrococcaceae
Marga : *Staphylococcus*
Jenis : *Staphylococcus aureus*

(Salle, 1961)

Staphylococcus aureus berbentuk sferis, bila menggerombol dalam susunan yang tidak teratur mungkin sisinya agak rata karena tertekan. Diameter *Staphylococcus aureus* antara 0,8-1,0 mikron. Pada sediaan langsung yang berasal dari nanah dapat terlihat sendiri, berpasangan, menggerombol dan bahkan dapat tersusun seperti rantai pendek. Susunan gerombolan yang tidak teratur biasanya ditemukan pada sediaan yang dibuat dari perbenihan padat, sedangkan dari

perbenihan kaldu biasanya ditemukan tersendiri atau tersusun sebagai rantai pendek (Warsa, 1994).

Infeksi oleh *Staphylococcus aureus* dapat menimbulkan penyakit dengan tanda-tanda yang khas, yaitu peradangan, nekrosis, dan pembentukan abses. Infeksinya juga dapat berupa *furuncle* yang ringan pada kulit sampai berupa suatu piemia yang fatal. Kecuali impetigo, umumnya kuman ini menimbulkan penyakit yang bersifat sporadik bukan epidemik (Warsa, 1994).

Pengobatan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* antara lain penisilin, metisilin atau derivat penisilin lain yang resisten penisilinase. Pada penderita yang alergi terhadap penisilin dapat diberikan sefalosporin, eritromisin, linkomisin atau klindamisin. Pada infeksi oleh suatu jenis yang tahan terhadap metisilin, dapat diberikan vankomisin, rifampisin, atau *fusidic acid* juga dapat diberikan, asal dalam bentuk kombinasi dengan antibiotika lainnya karena jika diberikan tersendiri cepat terjadi resistensi. Jenis resistensi metisilin, biasanya juga resisten terhadap oksasiklin, kloksasilin, dan cefalosporin (Warsa, 1994).

3. Antibakteri

a. Uji Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri ditentukan oleh spektrum kerja (spektrum kerja luas, spektrum kerja sempit), cara kerja (bakterisid atau bakteriostatik), dan ditentukan pula oleh konsentrasi minimum untuk inhibisi (KMI) serta potensi pada KMI. Suatu antibakteri dikatakan mempunyai aktivitas yang tinggi bila KMI terjadi pada kadar antibiotik yang rendah tetapi mempunyai daya bunuh atau daya hambat yang besar.

Pada percobaan *in vitro* dengan metode lempeng agar dapat dilihat pada besar diameter hambatan pertumbuhan mikroba di sekeliling antibiotik. Bila antibiotik pada kadar yang rendah dapat memberikan diameter hambatan yang luas dan bening di sekeliling antibiotik, antibiotik tersebut berpotensi tinggi terhadap mikroba uji yang digunakan (Wattimena *et al.*, 1991).

Pemeriksaan uji antibakteri dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu:

1) Dilusi

Pada prinsipnya antibakteri diencerkan sampai diperoleh beberapa konsentrasi. Pada dilusi cair, masing-masing konsentrasi obat ditambah suspensi kuman dalam media. Konsentrasi terendah yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri ditunjukkan dengan tidak adanya kekeruhan disebut Kadar Hambat Minimal (KHM). Sedangkan pada dilusi padat tiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar lalu ditanami bakteri. Konsentrasi-konsentrasi yang mempunyai hambatan masing-masing digores pada media padat dan diinkubasi pada 37°C selama 18-24 jam didapat Kadar Bunuh Minimal (KBM) (Anonim, 1993).

2) Difusi

Prinsip metode difusi yaitu uji potensi yang berdasarkan pengamatan luas daerah hambatan pertumbuhan bakteri karena berfungsinya antibakteri dari titik awal pemberian ke daerah difusi. Metode difusi ada beberapa cara yaitu cara Kirby Bauer, cara sumuran dan cara pour plate.

a) Cara Kirby Bauer

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 ml BHI cair, diinkubasikan selama 5-8 jam pada 37°C. Suspensi ditambah akuades steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10^8 CFU/ml. Kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri lalu ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada media agar hingga rata. Kemudian kertas samir (disk) yang mengandung antibakteri diletakkan di atasnya, diinkubasi pada 37°C selama 18-24 jam (Anonim, 1993).

Hasilnya dibaca :

- (1) Zona radikal, merupakan suatu daerah di sekitar disk dimana sama sekali tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri, potensi antibakteri diukur dengan mengukur diameter dari zona radikal (Anonim, 1993).
- (2) Zona irradikal, yaitu suatu daerah di sekitar disk dimana pertumbuhan bakteri dihambat oleh bakteri tetapi tidak dimatikan. Pada zona irradikal akan terlihat pertumbuhan yang kurang subur dibanding dengan daerah di luar pengaruh antibakteri tersebut (Anonim, 1993).

b) Cara Sumuran

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 ml BHI cair, diinkubasikan 5-8 jam pada suhu 37°C. Suspensi ditambah akuades steril hingga kekeruhan tertentu yang sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10^8 CFU per ml. Kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi bakteri lalu ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian

dioleskan pada permukaan media hingga rata. Media agar dibuat sumuran dengan garis tengah tertentu, ke dalam sumuran diteteskan larutan antibakteri kemudian diinkubasi pada 37°C selama 18-24 jam. Hasilnya dibaca seperti pada cara Kirby Bauer (Anonim, 1993).

c) Cara Pour Plate

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 ml BHI cair, diinkubasikan 5-8 jam pada 37°C. Suspensi ditambah akuades steril hingga kekeruhan tertentu yang sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10^8 CFU per ml. Suspensi bakteri diambil satu mata ose dan dimasukkan ke dalam 4 ml agar base 1,5% yang mempunyai temperatur 50°C. Setelah suspensi kuman tersebut homogen dituang dalam media agar Mueller Hinton, ditunggu sebentar sampai agar tersebut membeku, disk diletakkan di atas media dan diinkubasi 15-20 jam dengan temperatur 37°C. Hasilnya dibaca sesuai dengan standar masing-masing bakteri (Anonim, 1993).

b. Mekanisme Antibakteri

Pemusnahan mikroba dengan antimikroba yang bersifat bakteristatik masih tergantung dari kesanggupan reaksi daya tahan tubuh hospes. Peranan lamanya kontak antara mikroba dengan antimikroba dalam kadar efektif juga sangat menentukan untuk mendapatkan efek, khususnya pada tuberkulostatik (Setiabudy dan Gan, 2007).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam lima kelompok :

- 1) Antimikroba yang mengganggu metabolisme sel mikroba

- 2) Antimikroba yang menghambat sintesis dinding sel mikroba
- 3) Antimikroba yang mengganggu permeabilitas membran sel mikroba
- 4) Antimikroba yang menghambat sintesis protein sel mikroba
- 5) Antimikroba yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba

(Setiabudy dan Gan, 2007)

c. Resistensi Antibiotik

Resistensi bakteri terhadap antibiotik membawa masalah tersendiri yang dapat menggagalkan terapi dengan antibiotik. Resistensi dapat merupakan masalah individual dan epidemiologik. Resistensi adalah ketahanan mikroba terhadap antibiotik tertentu yang meliputi resistensi alamiah, resistensi karena adanya mutasi spontan (resistensi kromosomal) dan resistensi karena adanya faktor R pada sitoplasma (resistensi ekstra komosomal) atau resistensi karena pemindahan gen yang resisten atau faktor R atau plasmid (resistensi silang) (Wattimena *et al.*, 1991).

1) Resistensi Alamiah

Beberapa mikroba tidak peka terhadap antibiotik tertentu karena sifat mikroba secara alamiah tidak dapat diganggu oleh antibiotik tersebut. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya reseptor yang cocok atau dinding sel mikroba tidak dapat ditembus oleh antibiotik. Oleh karena itu antibiotik tersebut mempunyai kekosongan dalam spektrum kerjanya (Wattimena *et al.*, 1991).

2) Resistensi Kromosomal

Resistensi kromosomal terjadi karena mutasi spontan pada gen kromosom dengan frekuensi $1 : 10^7$ sampai $1 : 10^{12}$. Kromosom yang telah termutasi ini dapat

dipindahkan sehingga terjadi populasi yang resisten. Pemindahan kromosom ini mengakibatkan terjadi resistensi silang. Pada mutasi spontan terjadi seleksi oleh antibiotik dimana bakteri yang peka akan musnah dan bakteri yang resisten tetap hidup dan berkembang biak (Wattimena *et al.*, 1991).

3) Resistensi Ekstra Kromosomal

Dalam resistensi ekstra kromosomal, yang berperan adalah faktor R yang terdapat di luar kromosom yaitu di dalam sitoplasma. Faktor R ini diketahui membawakan resistensi bakteri terhadap berbagai antibiotik. Faktor R dapat dipindahkan dari bakteri yang satu ke bakteri yang lain, sehingga terjadi resistensi silang. Dengan cara ini suatu bakteri dapat memperoleh sekaligus gen yang resisten terhadap enam sampai tujuh antibiotik. Pemindahan faktor R umumnya terjadi secara konjugasi, sedangkan pemindahan plasmid diantara berbagai stafilocokus terjadi secara transduksi (Wattimena *et al.*, 1991).

Ada beberapa mekanisme yang menyebabkan suatu populasi kuman menjadi resisten terhadap antibiotik. Mekanisme tersebut antara lain adalah :

- 1) Mikroorganisme memproduksi enzim yang merusak daya kerja obat.
- 2) Terjadinya perubahan permeabilitas kuman terhadap obat tertentu.
- 3) Terjadinya perubahan pada tempat/lokus tertentu di dalam sel sekelompok mikroorganisme tertentu yang menjadi target dari obat.
- 4) Terjadinya perubahan pada *metabolic pathway* sebagai target obat.
- 5) Terjadi perubahan enzimatik sehingga kuman meskipun masih dapat hidup dengan baik tapi kurang sensitif terhadap antibiotik (Sudarmono, 1994).

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu data ilmiah tentang aktivitas antibakteri senyawa alfa mangostin kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* multiresisten.