

**EFEK ANTIBAKTERI ALFA MANGOSTIN DAN
KOMBINASINYA DENGAN BEBERAPA ANTIBIOTIK
TERHADAP *Staphylococcus aureus* MULTIRESISTEN**

SKRIPSI



Oleh:

**MELVIANI
K 100060163**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB 1

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penyakit infeksi merupakan salah satu masalah dalam bidang kesehatan yang dari waktu ke waktu terus berkembang. Infeksi merupakan penyakit yang dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain atau dari hewan ke manusia. Penyakit infeksi dapat disebabkan oleh bakteri, jamur, virus dan parasit (Gibson, 1996).

Staphylococcus aureus adalah patogen utama pada manusia. *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan penyakit infeksi atau karena produksi racun oleh bakteri, misalnya bisul, impetigo, keracunan makanan, selulitis, dan sindrom syok toksik (Jawetz dkk., 2001). *Staphylococcus aureus* telah resisten terhadap banyak antibiotik (Utama, 2006). Salah satu strain *Staphylococcus aureus* yang telah resisten adalah MRSA (metisilin resisten *Staphylococcus aureus*) (Sakagami *et al*, 2005).

Meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik yang telah ada, maka harus diimbangi dengan penemuan obat baru. Hal ini mendorong untuk ditemukannya produk alternatif pengganti yang lebih poten, murah, memiliki efek samping yang lebih kecil, dan tersedia secara kontinu dalam jumlah besar sehingga resistensi bisa diatasi. Alternatif yang dapat mengatasi masalah resistensi antibiotik terhadap bakteri *S. aureus* yaitu dengan kombinasi antibiotik konvensional dengan isolat bahan alam seperti alfa mangostin dari kulit buah manggis.

Kulit buah manggis mengandung 3-isomangostin, 8-disoksigartanin, gartanin, alfa mangostin, 9-hidroksi kalabasanton, dan beta mangostin. Kulit buah manggis paling banyak mengandung senyawa alfa mangostin yang mempunyai aktivitas antibakteri (Walker, 2007). Menurut Linuma (1996), ekstrak kulit buah manggis mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan KHM (Konsentrasi Hambat Minimal) yaitu 1,57-12,5 µg/mL. Isolat alfa mangostin memiliki aktivitas antibakteri terhadap MRSA dengan KHM 6,25-12,5 µg/mL (Sakagami *et al*, 2005).

Kombinasi alfa mangostin dengan antibiotik konvensional telah banyak diteliti, misalnya kombinasi alfa mangostin dengan vankomisin, gentamisin, dan ampisilin menghasilkan peningkatan efek yang sinergis (Sakagami *et al*, 2005).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui aktivitas antibakteri senyawa alfa mangostin terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten dan efek kombinasinya dengan antibiotik yang menjadi pilihan pertama pada pengobatan *S. aureus* multiresisten yaitu vancep (vankomisin), cefazol (sefazolin), cefotaksim (sefotaksim), dan celocid (sefuroksim).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana efek antibakteri isolat alfa mangostin tunggal terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten jika dibandingkan dengan vancep, cefazol, cefotaksim, dan celocid?

2. Bagaimana efek antibakteri kombinasi isolat alfa mangostin dengan antibiotik vancep, cefazol, cefotaksim, celocid terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan efek antibakteri isolat alfa mangostin tunggal terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten jika dibandingkan dengan vancep, cefazol, cefotaksim, dan celocid secara tunggal?
2. Menentukan efek antibakteri kombinasi isolat alfa mangostin dengan vancep, cefazol, cefotaksim, dan celocid terhadap *Staphylococcus aureus* multiresisten dengan metode sumuran.

D. Tinjauan Pustaka

1. Manggis (*Garcinia mangostana* L)

a. Sistematika Tanaman Manggis (*Garcinia mangostana* L)

Taksonomi dari tumbuhan penghasil alfa mangostin dapat dilihat pada sistematika di bawah ini.

Divisi : Spermatophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Parietales

Suku : Gutiferae

Marga : *Garcinia*

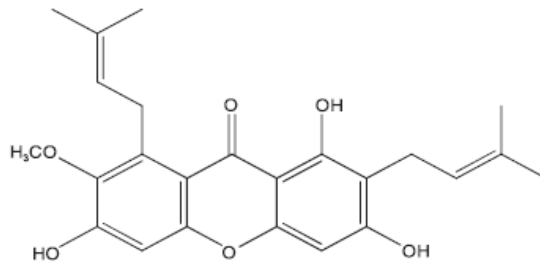
Jenis : *Garcinia mangostana* L (Rukmana, 1995).

b. Kegunaan

Ekstrak manggis mempunyai efek antimikroba terhadap *Propionibacterium acne* (Chomnawang *et al*, 2005). Alfa mangostin juga mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Suksamrant, 2003). Tanaman manggis yang mengandung santon telah terbukti dapat digunakan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimalaria, antiacne, dan antimikroba (Walker, 2007).

c. Kandungan kimia

Kulit kayu, kulit buah, dan lateks kering *Garcinia mangostana* mengandung sejumlah zat warna kuning yang berasal dari dua metabolit yaitu alfa mangostin dan β -mangostin yang berhasil diisolasi. Alfa mangostin merupakan komponen utama sedangkan β -mangostin merupakan konstituen minor. Metabolit baru yaitu 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-di(3-metil-2-butenil) santon yang diberi nama alfa mangostanin dari kulit buah *Garcinia mangostana* (Sudarsono dkk, 2002).



Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa Alfa Mangostin

Nama umum	: α -mangostin
Nama IUPAC	: <u>1,3,6-Trihydroxy-7-methoxy-2,8</u> <u>bis(3-methyl-2-butenyl)-9H-</u>

xanthen-9-one

Kandungan molekulnya : C₂₄H₂₆O₆

Berat molekulnya : 410.46

(Gopalakrishnan *et al*, 1997)

d. sifat fisika kimia

Alfa mangostin adalah serbuk tak beraturan yang berwarna kuning, dengan titik lebur antara 180-182⁰ C, pada pengukuran dengan UV λ maksimum yang diperoleh adalah 215, 243, 317 nm, sedangkan pada IR diperoleh λ maksimum sebesar 3422, 2922, 1642, 1610 nm. Alfa mangostin larut dalam heksan (Ee *et al*, 2006).

2. *Staphylococcus aureus*

Morfologi dan identifikasi

Sistematika *Staphylococcus aureus* adalah sebagai berikut:

Divisi : Protophyta

Kelas : Schizomycetes

Bangsa : Eubacteriales

Suku : Micrococcaceae

Marga : Staphylococcus

Jenis : *Staphylococcus aureus* (Salle, 1961).

Staphylococcus aureus merupakan bakteri yang berbentuk bulat dengan diameter 0,8-1 mm, dapat berdiri sendiri, berpasangan membentuk rantai atau berkelompok tidak teratur (Salle, 1961). *Staphylococcus aureus* mudah tumbuh pada kebanyakan pembedihan bakteriologik, dalam keadaan aerobik atau

mikroaerobik. *Staphylococcus aureus* tumbuh paling cepat pada suhu kamar 37°C, paling baik membentuk pigmen pada suhu kamar (20°C) dan pada media dengan pH 7,2-7,4. Koloni pada perbenihan padat berbentuk bulat, halus menonjol, dan berkilau-kilauan membentuk pigmen (Jawetz dkk., 1991). Bakteri ini merupakan bakteri Gram positif, tidak membentuk spora, tak bergerak, dan dapat tumbuh pada berbagai media pada suasana aerob. *Staphylococcus aureus* dapat memfermentasikan beberapa karbohidrat dan dapat menghasilkan pigmen yang berwarna, tidak dapat larut air (Jawetz dkk., 2001).

Staphylococcus aureus dapat ditemukan pada kulit, saluran nafas, saluran pencemaran, udara, makanan, air, dan pakaian yang terkontaminasi. Bakteri ini mudah tumbuh pada kulit yang mengalami radang, bisa kulit yang tergores yang mengarah pada infeksi dan proses-proses bernanah lainnya. *Staphylococcus aureus* pada saluran pernafasan dapat menyebabkan pneumonia. Selain itu juga menyebabkan infeksi intra abdomen yang dapat timbul karena komplikasi pasca bedah, infeksi traktus urinarius, infeksi traktus genitalis pada wanita (Salle, 1961).

3. Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian terhadap aktivitas antimikroba dilakukan untuk mengetahui obat-obat yang poten untuk kuman penyebab penyakit terutama penyakit kronis. Pengujian ini dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu:

a. Difusi Agar

Media yang dipakai adalah agar Mueller Hinton. Pada metode difusi ini ada beberapa cara, yaitu:

1) Cara Kirby Bauer

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 mL BHI (Brain Heart Infusion) cair, diinkubasikan 5-8 jam pada 37⁰C. Suspensi ditambah akuades steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar Brown dengan konsentrasi bakteri 10⁸ CFU/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 agar hingga rata. Kemudian kertas samir (disk) yang mengandung antibakteri diletakkan di atasnya, diinkubasikan pada 37⁰C selama 18-24 jam, hasilnya dibaca:

- a. Zona radikal yaitu suatu daerah di sekitar disk dimana sama sekali tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri. Potensi antibakteri diukur dengan mengukur diameter dari zona radikal.
- b. Zona iradikal yaitu suatu daerah di sekitar disk dimana pertumbuhan bakteri dihambat oleh antibakteri tetapi tidak dimatikan (Anonim, 1993).

2) Cara Sumuran

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 mL BHI (Brain Heart Infusion) cair, diinkubasi pada 37⁰C selama 5-8 jam. Suspensi ditambah akuades steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10⁸CFU/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 agar hingga rata. Media agar dibuat sumuran dengan garis tengah tertentu, ke dalam sumuran ditetaskan

larutan antibakteri, diinkubasi pada 37⁰C selama 18-24 jam. Hasilnya dibaca seperti Kirby Bauer (Anonim, 1993).

3) Cara *Pour Plate*

Beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam diambil, disuspensikan ke dalam 0,5 mL BHI (Brain Heart Infusion) cair, diinkubasi 37⁰C selama 5-8 jam. Suspensi ditambah akuades steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi bakteri 10⁸ CFU/mL. Suspensi bakteri diambil satu mata ose dan dimasukkan ke dalam 4 mL agar base 1,5% yang mempunyai temperatur 50⁰C. Setelah suspensi kuman tersebut homogen dituang ke dalam media agar Mueller Hinton, ditunggu sebentar sampai agar tersebut membeku, disk diletakkan di atas media dan diinkubasi 15-20 jam dengan temperatur 37⁰C. Hasil dibaca sesuai dengan standar masing-masing antibakteri (Anonim, 1993).

b. Dilusi Cair atau Dilusi Padat

Pada prinsipnya antibakteri diencerkan sampai diperoleh beberapa konsentrasi. Pada dilusi cair, masing-masing konsentrasi obat ditambah suspensi kuman dalam media. Sedangkan pada dilusi padat tiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar, lalu ditanami bakteri (Anonim, 1993).

4. Mekanisme Kerja Antibakteri

Antibakteri ialah obat pembasmi mikroba atau bakteri, khususnya bakteri yang merugikan manusia. Berdasarkan sifat toksisitas selektif (daya kerjanya), ada antibakteri yang bersifat menghambat pertumbuhan mikroba dikenal sebagai aktivitas bakterostatik, dan ada yang bersifat membunuh mikroba, dikenal sebagai aktivitas bakterisid. Konsentrasi minimal yang digunakan untuk menghambat

pertumbuhan bakteri atau membunuhnya, masing-masing dikenal sebagai Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimal (KBM). Antibakteri tertentu aktivitasnya dapat meningkat dari bakteriostatik menjadi bakteriosid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KBM (Setyabudy dan Gan, 1995).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam lima kelompok :

- a. Antimikroba yang mengganggu metabolisme sel mikroba
- b. Antimikroba yang menghambat sintesis dinding sel mikroba
- c. Antimikroba yang mengganggu permeabilitas membran sel mikroba
- d. Antimikroba yang menghambat sintesis protein sel mikroba
- e. Antimikroba yang menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba (Setiabudy dan Gan, 1995).

5. Resistensi Bakteri

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

Penyebab terjadinya resistensi mikroba adalah penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Contoh: Penggunaan dengan dosis yang tidak memadai, pemakaian yang tidak teratur atau tidak kontinyu, demikian juga waktu pengobatan yang

tidak cukup lama. Cara-cara penggunaan antibiotik yang tepat harus diperhatikan untuk mencegah atau memperlambat timbulnya resistensi mikroba (Wattimena, 1991).

Beberapa mikroba secara alamiah tidak peka terhadap antibiotik tertentu. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya reseptor yang cocok atau dinding sel mikroba tidak dapat ditembus oleh antibiotik. Oleh sebab itu antibiotik tersebut mempunyai kekosongan dalam spektrum kerjanya. Resistensi alamiah dibagi menjadi beberapa macam:

1) Resistensi Kromosomal

Resistensi kromosom terjadi karena mutasi spontan pada gen kromosom. Kromosom yang telah termutasi ini dapat dipindahkan sehingga terjadi populasi yang resisten. Pemindahan kromosomal ini mengakibatkan terjadi resistensi silang. Pada mutasi spontan terjadi seleksi oleh antibiotik dimana bakteri yang peka akan musnah dan bakteri yang resisten akan tetap dan berkembang biak.

2) Resistensi Ekstra Kromosomal

Resistensi ekstra kromosomal yang berperan adalah faktor R yaitu kelompok plasmid yang membawa gen resistensi terhadap satu atau beberapa obat antimikroba. Faktor R dipindahkan dari bakteri yang satu ke bakteri yang lain sehingga terjadi resistensi silang. Resistensi ekstra kromosomal ini membuat bakteri dapat memperoleh sekaligus gen yang resisten terhadap enam sampai tujuh antibiotik. Perpindahan resistensi dapat terjadi dengan cara transformasi, transduksi, dan konjugasi (Wattimena, 1991).

6. Infeksi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus yang resisten terhadap metisilin (MRSA) adalah jenis *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik metisilin dan obat lain dalam kelas yang sama, termasuk penisilin, amoksisilin, dan oksasilin. MRSA pertama kali muncul pada pasien di rumah sakit dan fasilitas kesehatan lainnya, terutama di kalangan orang tua, pasien luka terbuka atau kateter dalam tubuh. MRSA hampir selalu ditularkan melalui kontak fisik langsung dan bukan melalui udara. Infeksi MRSA dapat juga menyebar melalui kontak langsung dengan menyentuh handuk, seprai, luka perban, pakaian, tempat latihan, dan peralatan olah raga yang terkontaminasi oleh kulit yang terinfeksi seseorang dengan MRSA. *Staphylococcus aureus* dapat juga kontak pada kulit atau hidung tanpa menyebabkan penyakit. Baru-baru ini, strain *Staphylococcus aureus* telah ada yang teridentifikasi resisten terhadap antibiotik vankomisin, yang biasanya efektif dalam mengobati infeksi *Staphylococcus aureus* (Anonim, 2006)

7. Antibiotik

Obat pilihan pertama yang sering digunakan untuk MRSA (metisilin resisten *Staphylococcus aureus*) dan MSSA (metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*) adalah napsilin, cefazolin, klindamisin, vankomisin, dan linezolid, sedangkan pada terapi alternatif digunakan golongan sefalosporin generasi dua dan tiga (kecuali ceftazidim dan ceftriakson), meropenem, imipenem, ertapenem, linezolid, dalpopristin, dan minosiklin (Cunha and Burke, 2002).

a. Vankomisin

Vankomisin diindikasikan untuk pengobatan infeksi parah yang disebabkan oleh MRSA. Biasanya pasien yang alergi penisilin, pasien yang tidak dapat menerima atau yang telah gagal menggunakan obat-obatan lain, termasuk penisilin atau sefalosporin, dan untuk infeksi yang disebabkan oleh organisme yang sensitif terhadap vankomisin yang resisten terhadap obat antimikroba lain. Vankomisin efektif dalam pengobatan stafilokokal endokarditis. Efektivitas vankomisin telah didokumentasikan dalam infeksi lain karena *Staphylococci*, termasuk septikemia, infeksi tulang, infeksi saluran pernafasan bawah, kulit, dan infeksi struktur kulit. Antibiotik vankomisin digunakan sebagai tambahan pada pembedah. Vankomisin efektif digunakan dalam tunggal atau dalam kombinasi dengan suatu aminoglikosida untuk endokarditis disebabkan oleh *Streptococcus viridans* atau *S. bovis*. Untuk endokarditis disebabkan oleh *Enterococci* (misalnya *E. faecalis*), vankomisin efektif hanya dalam kombinasi dengan aminoglikosida.

Dosis harian intravena adalah 2 g dibagi dalam 500 mg setiap 6 jam atau 1 g setiap 12 jam. Setiap dosis harus diberikan selama minimal 60 menit. Efek samping vankomisin antara lain hipotensi, bunyi pada pernapasan, dispnea, urtikaria, atau pruritus, kemerahan tubuh bagian atas (leher merah) atau nyeri dan spasme otot dada, dan punggung.

Vankomisin bersifat bakterisida, dengan mekanisme penghambatan biosintesis dinding sel. Selain itu, vankomisin mengubah membran bakteri sel permeabilitas dan sintesis RNA (Anonim, 2010).

b. Cefazolin

Cefazolin injeksi diindikasikan pada pengobatan infeksi saluran pernapasan karena *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (termasuk strain yang menghasilkan beta-laktam) dan *S. pyogenes*. Injeksi penisilin benzatin dianggap sebagai obat pilihan dalam pengobatan dan pencegahan infeksi *streptokokus*, termasuk profilaksis demam rematik, dan cefazolin juga efektif dalam pemberantasan *streptokokus* dari nasofaring. Efek samping cefazolin yang telah dilaporkan yaitu gastrointestinal, diare, muntah, mual, sakit perut, alergi gatal, dan Ginjal.

Tes *in vitro* menunjukkan bahwa golongan cephalosporin bersifat bakterisida yaitu dengan menghambat sintesis dinding sel. Dosis untuk infeksi sedang hingga infeksi berat yaitu 500 mg setiap 6 sampai 8 jam, infeksi ringan yang disebabkan oleh gram positif *cocci* yaitu 250 mg sampai 500 mg setiap 8 jam (Anonim, 2009^a).

c. Cefotaksim

Injeksi cefotaksim diindikasikan untuk infeksi saluran pernapasan bawah, termasuk pneumonia, infeksi saluran urin, infeksi ginekologi, termasuk penyakit radang panggul, endometritis, selulitis pelvis, dan infeksi sistem saraf pusat, misalnya, meningitis dan ventrikulitis, yang disebabkan oleh *Neisseria meningitis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Escherichia coli*. Cefotaksim tersedia dalam sediaan parenteral, sehingga dapat menyebabkan iritasi jaringan lokal. Beberapa kasus penggunaan infus cefotaksim dapat menyebabkan pengeluaran darah dari perivaskular. Dalam kasus-kasus

langka, pengeluaran darah dari perivaskular yang disebabkan oleh cefotaksim dapat mengakibatkan kerusakan jaringan sehingga untuk mengatasi hal itu diperlukan pembedahan.

Cefotaksim bersifat bakterisida, mekanismenya dengan penghambatan sintesis dinding sel. Cefotaksim natrium mempunyai aktivitas *in vitro* melawan berbagai organisme Gram positif dan Gram negatif. Cefotaksim natrium memiliki stabilitas tinggi dengan β -laktam, baik penisilin dan cefalosporin, dari Gram negatif dan bakteri Gram positif (Anonim, 2007).

d. Sefuroksim

Sefuroksim adalah golongan sefalosporin generasi-2 ini (1997) berkhasiat terhadap kuman Gram-positif dan sejumlah kuman Gram-negatif (Tjay dkk., 2002). Injeksi sefuroksim diindikasikan untuk pengobatan pasien dengan infeksi, infeksi saluran pernapasan lebih rendah, termasuk radang paru-paru, infeksi kulit, septisemia, dan meningitis. Dosis lazim dewasa adalah kisaran 750 mg sampai 1,5 gram setiap 8 jam, biasanya selama 5 hari sampai 10 hari. Pada terapi antibiotik sefuroksim injeksi harus dilanjutkan selama minimal 48 jam sampai 72 jam setelah pasien menjadi asimtomatik atau setelah bukti pemberantasan bakteri telah diperoleh minimal 10 hari pengobatan yang dianjurkan dalam infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus pyrogen* dalam rangka untuk menjaga terhadap risiko demam rematik atau glomerulonefritis. Peringatan dari sefuroksim, seperti kebanyakan antibiotik beta-laktam, tidak boleh dikombinasikan dengan antibiotik aminoglikosida karena potensi interaksi. Namun, jika terapi kombinasi dengan

aminoglikosida sefuroksim diperlukan, maka antibiotik tersebut dapat diberikan secara terpisah dengan jeda waktu tertentu (Anonim, 2008).

Efek samping sefuroksim yang paling sering terjadi adalah gastrointestinal, diare, serangan kolitis, dan pseudomembranosa mungkin terjadi selama atau setelah perawatan antibakteri. Seperti antibiotik lainnya, penggunaan sefuroksim berkepanjangan dapat menyebabkan pertumbuhan berlebih dari mikroorganisme yang tidak sensitif terhadap sefuroksim.

Sefuroksim bersifat bakterisid dengan menghambat sintesis dinding sel. Sefuroksim mempunyai aktivitas *in vitro* melawan berbagai organisme Gram positif dan Gram negatif, dan Sefuroksim sangat stabil terhadap enzim *beta-laktamase* (Anonim, 2008).

8. Kombinasi Antibiotik

Kombinasi antibiotika pada pengobatan banyak dijumpai penggunaannya, yang sayangnya tidak semuanya dapat diterima secara ilmiah. Tujuan pemakaian kombinasi antibiotika mencakup hal-hal sebagai berikut:

- a. Memperluas spektrum anti kuman pada pasien dengan kondisi kritis atau infeksi berat, tetapi jenis infeksiya belum dapat dipastikan. Misalnya pada sepsikemia sering diberikan kombinasi antibiotika antistafilokokus (misalnya nafsilin) dan antibiotika terhadap basil Gram negatif aerob (misalnya gentamisin).
- b. Untuk mengatasi adanya kuman yang resisten. Misalnya kombinasi amoksisilin dengan asam klavulanat atau sulbaktam untuk mengatasi resistensi karena produksi enzim penisilinase.

Pemakaian kombinasi antibiotika juga mengandung risiko misalnya adanya akumulasi toksisitas yang serupa, misalnya nefrotoksitas aminoglikosida dan nefrotoksitas dari beberapa jenis sefalosporin. Kemungkinan juga dapat terjadi antagonisme misalnya kombinasi penisilin dan tetrasiklin. Namun perlu tidaknya kombinasi tetap diragukan karena dapat menyebabkan efek yang merugikan. Sebagai contoh kombinasi tetap penisilin dan streptomisin justru akan menyebabkan inaktivasi dari masing-masing antibiotika oleh karena terjadinya kerusakan secara kimiawi (Anonim, 2009^b).

9. Metode Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kering, cair, kental, atau cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari secara langsung. Terdapat beberapa metode ekstraksi yang dipakai untuk penyarian yaitu maserasi, perkolasi, dan sokhletasi. Penelitian ini menggunakan metode maserasi. Maserasi adalah proses pengestrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Maserasi adalah cara ekstraksi yang sederhana. Maserasi merupakan proses merendam bahan simplisia yang telah dihaluskan dalam pelarut sampai meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat yang mudah larut akan terlarut (Ansel, 1989).

Keuntungan maserasi cara kerja dan peralatan yang digunakan relatif sederhana. Kerugian maserasi adalah membutuhkan banyak pelarut, waktu yang dibutuhkan sampai berhari-hari dan hasil ekstraksi kurang akurat (DepKes RI, 1986).

10. Isolasi

Faktor paling utama yang harus dipertimbangkan sebelum merancang sebuah prosedur isolasi adalah sifat alami senyawa target yang terdapat dalam suatu ekstrak atau fraksi. Gambaran umum molekul yang sangat membantu dalam menentukan proses isolasi meliputi kelarutan (hidrofobisitas atau hidrofilisitas), sifat asam basa, stabilitas, dan ukuran molekul. Jika mengisolasi suatu senyawa yang sudah diketahui atau dari sumber yang baru, dapat dicari informasi dari literatur mengenai sifat kromatografi senyawa target tersebut, sehingga mudah untuk menentukan metode isolasi yang sesuai, tetapi akan lebih sulit untuk menentukan prosedur isolasi untuk ekstrak dengan kandungan senyawa yang sama sekali belum diketahui tipe senyawanya, sehingga disarankan untuk dilakukan uji kualitatif untuk berbagai tipe senyawa seperti fenolik, steroid, alkaloid, flavonoid, dan sebagainya dengan menggunakan kromatografi lapis tipis atau profil kromatografi cair kinerja tinggi (Sarker *et al.*, 2006).

11. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan metode pemisahan fisikokimia. KLT adalah teknik yang paling cocok untuk analisis. Metode ini hanya memerlukan waktu yang singkat untuk analisis dan jumlah cuplikan yang sangat sedikit. Lapisan yang memisahkan terdiri atas bahan berbutir-butir yang disebut fase diam, ditempatkan pada penyangga berupa plat gelas, logam atau lapisan yang cocok. Campuran yang akan dipisahkan berupa larutan, ditotolkan berupa bercak atau pita. Setelah itu plat atau lapisan ditaruh di dalam bejana pengembang yang berisi larutan pengembang (fase gerak), pemisahan terjadi

selama perambatan kapiler (pengembangan). Selanjutnya senyawa yang tidak berwarna harus ditampakkan atau dideteksi dengan pereaksi deteksi (Stahl, 1985).

Fase diam yang digunakan dalam KLT diantaranya adalah silika gel, aluminium oksida, kieselguhr, dan selulosa (Sudjadi, 1988). Sedangkan untuk fase gerak sebaiknya dipilih pelarut organik yang mempunyai polaritas serendah mungkin untuk mengurangi serapan dari setiap komponen pelarut, misalnya metanol, asam asetat, eter, kloroform, benzen, sikloheksan, dan petroleum eter (Stahl, 1985).

Identifikasi dari senyawa-senyawa yang terpisah pada lapisan tipis lebih baik dikerjakan dengan pereaksi lokasi kimia dan reaksi warna. Tetapi lazimnya untuk diidentifikasi menggunakan lampu ultraviolet 254nm dan 366nm dan bercak dihitung harga Rf-nya. (1) hRf adalah angka Rf dikalikan faktor 100 (h), menghasilkan nilai berjangka 0-100 (Stahl, 1985).

$$R_f = \frac{\text{Jarak pusat bercak dari titik awal}}{\text{Jarak teratas pelarut dari titik awal}} \dots\dots\dots(2)$$

E. Keterangan Empiris

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah efek antibakteri alfa mangostin dan kombinasinya dengan beberapa antibiotik vancep (vankomisin), cefazol (sefazolin), cefotaksim (sefotaksim), dan celocid (sefuroksim) terhadap *staphylococcus aureus* multiresisten