

EFEK PEMBERIAN KOMBINASI SIPIROFLOKSASIN DAN A-MANGOSTIN SECARA IN VITRO TERHADAP ERADIKASI UROPATOGEN *ESCHERICHIA COLI*

Maya Dian Rakhmawatie¹, Afiana Rohmani²

1. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Muhammadiyah Semarang

2. Bagian Histologi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

Korespondensi mayapriambodo83@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang Persentase resistansi *Escherichia coli* (*E. coli*) pada pasien ISK terhadap siprofloksasin mencapai 73.04%. Berbagai usaha untuk memaksimalkan penggunaan antibiotika telah dilakukan, termasuk mengoptimalkan parameter farmakokinetika/farmakodinamika (PK/PD) dari masing-masing antibiotika. Dibutuhkan usaha lain untuk mengoptimalkan pengobatan menggunakan antibiotika yang telah tersedia, salah satunya mengkombinasikan dengan menggunakan senyawa yang berasal dari herbal, misal senyawa aktif a-mangostin.

Tujuan Penelitian Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek pemberian kombinasi siprofloksasin dan á-mangostin terhadap eradikasi uropatogen *E. coli* (UPEC).

Metode Penelitian Penelitian ini dilakukan dengan memberi perlakuan terhadap bakteri uropatogen *E. coli* (UPEC) secara *in vitro*. Perlakuan dibagi menjadi (a) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin C_{max} pada dosis 500 mg (2,4 µg/mL), (b) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin C_{max} pada dosis 750 mg (4,3 µg/mL), (c) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin 2,4 µg/mL dan a-mangostin kadar 0,18 µg/mL, (d) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin 4,3 µg/mL dan a-mangostin 0,18 µg/mL.

Hasil penelitian menyatakan bahwa pemberian kombinasi siprofloksasin dan á-mangostin dapat mencegah pertumbuhan bakteri uropatogen *E. coli* pada strain resisten siprofloksasin (nilai MIC 128 µg/mL) dibandingkan dengan pemberian siprofloksasin saja, namun efek tersebut tidak signifikan. Untuk uropatogen *E. coli* sensitif (MIC 0,008 µg/mL) dan intermediat (MIC 0,5 µg/mL), tidak terdapat perbedaan efek penurunan jumlah koloni atau eradikasi antara pemberian kombinasi siprofloksasin dan á-mangostin dengan pemberian siprofloksasin tunggal.

Kesimpulan Pemberian á-mangostin dengan kadar 0,18 µg/mL yang dikombinasikan dengan siprofloksasin tidak memberikan manfaat nyata dalam eradikasi uropatogen *E. coli*, yang diuji secara *in vitro*.

Kata kunci : Siprofloksasin, a-mangostin, uropatogen *E. coli*

ABSTRACT

Background The percentage of resistance *Escherichia coli* (*E. coli*) in patients with UTI to ciprofloxacin reached 73.04%. Various attempts to maximize the use of antibiotics have been done, including optimizing the parameters pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK / PD) of each antibiotic. Another effort is needed to optimize the use of antibiotic treatment that has been available, one of which combines the use of compounds derived from herbs, eg active compounds a-mangostin.

Objective The purpose of this study is to find the effect of the combination of á-mangostin and ciprofloxacin on uropathogen *E. coli* (UPEC) eradication.

Methods This research was carried out by treating the bacteria uropathogen *E. coli* (UPEC) in vitro. Treatment is divided into (a) treatment groups using ciprofloxacin concentration C_{max} at 500 mg dose (2,4 µg/mL), (b) treatment groups using ciprofloxacin concentration C_{max} at 750 mg dose (4,3 µg/mL), (c) treatment groups using ciprofloxacin concentration 2,4 µg/mL and a-mangostin concentration 0,18 µg/mL, (d) treatment groups using ciprofloxacin concentration 4,3 µg/mL and a-mangostin concentration 0,18 µg/mL.

Result states that a combination of á-mangostin and ciprofloxacin can prevent the growth of uropathogen *E. coli* ciprofloxacin-resistant strains (MIC value of 128 µg/mL) compared to administration of ciprofloxacin alone, but the effect was not significant. On uropathogen *E. coli* sensitive to ciprofloxacin (MIC 0,008 µg/mL) and intermediate (MIC 0,5 µg/mL), there was no difference effect of decreasing the number of colonies between awarding a combination of ciprofloxacin and á-mangostin compared administering ciprofloxacin only.

Conclusion Provision of á-mangostin grading 0,18 µg/mL combined with ciprofloxacin had no real benefit in eradicating uropathogen *E. coli*, which is tested in vitro.

Keyword : ciprofloxacin, a-mangostin, uropathogen *E. coli*

PENDAHULUAN

Resistensi bakteri terhadap berbagai golongan antibiotika meningkat, sementara pengembangan antibiotika terkendala waktu dan biaya yang besar. Oleh karena itu, diperlukan optimalisasi penggunaan antibiotika yang tersedia¹. Resistensi juga terjadi pada siprofloksasin yang digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih (ISK), suatu infeksi yang cukup banyak diderita oleh manusia. Sebanyak 40-50% wanita usia dewasa pernah mengalami ISK dalam periode hidupnya². Menurut Mandal *et al.* (2012), persentase resistansi *Escherichia coli* (*E. coli*) pada pasien ISK terhadap siprofloksasin telah mencapai 73,04%³.

Berbagai usaha untuk memaksimalkan penggunaan antibiotika telah dilakukan, termasuk mengoptimalkan parameter farmakokinetika / farmakodinamika (PK/PD) dari masing-masing antibiotika tersebut⁴. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa optimalisasi

parameter PK/PD tidak sepenuhnya dapat mengurangi kejadian resistensi antibiotika. Penelitian Rakhmawatie (2012) yang menggunakan model simulasi kinetika *in vitro*, melihat pengaruh siprofloksasin terhadap resistensi bakteri uropatogen *E. coli*. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan jumlah bakteri pada 2 jam pertama pemberian siprofloksasin dosis 750 mg yang berbeda secara signifikan dibandingkan pemberian siprofloksasin dosis 500 mg. Namun setelah perlakuan 3 hari, kedua kelompok perlakuan membentuk bakteri uropatogen *E. coli* yang resisten⁵.

Eradikasi dan terbentuknya bakteri *E. coli* yang resisten selain dipengaruhi oleh dosis siprofloksasin yang diberikan juga dipengaruhi nilai MIC awal dari bakteri *E. coli*. Hal tersebut disebabkan karena aksi farmakologi
 $\frac{C_{max}}{MIC}$ dan $\frac{C_{max}}{MIC}$. Semakin tinggi dosis siprofloksasin yang digunakan akan meningkatkan nilai parameter AUC_{0-24}/MIC . Oleh karena itu, untuk eradikasi

optimal dibutuhkan dosis siprofloksasin yang semakin besar serta nilai MIC bakteri *E. coli* yang semakin kecil⁶.

Berbagai sediaan herbal diketahui bermanfaat dalam pencegahan atau penyembuhan penyakit infeksi, contohnya cranberry (*Vaccinium macrocarpon Ait.*). Pemberian 72 mg/hari proanthocyanidins (PACs) cranberry terstandar dalam bentuk bubuk dapat mencegah adhesi dan virulensi bakteri uropatogen *E. coli*. Namun herbal tersebut jarang ada di Indonesia, walaupun ada harganya cukup mahal⁷. Salah satu herbal yang banyak didapatkan di Indonesia dan mempunyai aktivitas anti bakteri adalah tanaman manggis (*Garcinia mangostana L.*). Zat pada tanaman manggis yang mempunyai efek farmakologis sebagai anti bakteri adalah alfa mangostin⁸.

Resistensi bakteri terhadap fluorokuinolon terkait dengan regulatori gen yang mempengaruhi permeabilitas fluorokuinolon masuk ke dalam sel bakteri⁹. Efek alfa mangostin sendiri adalah bakterisida dengan mekanisme aksi merusak integritas membran sitoplasma bakteri sehingga komponen intrasel bakteri keluar. Aktivitas tersebut tergantung dosis¹⁰. Oleh karena itu, diharapkan alfa mangostin dapat mencegah resistensi dengan cara meningkatkan masuknya antibiotika siprofloksasin ke dalam sel bakteri. Tujuan dari penelitian ini adalah menguji efek pemberian kombinasi alfa mangostin dan siprofloksasin secara *in vitro* terhadap eradikasi bakteri uropatogen *E. coli*.

METODE PENELITIAN

Populasi dan sampel penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Populasi penelitian adalah uropatogen *E. coli* yang didapatkan dari isolat pasien ISK RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Sampel penelitian adalah tiga kelompok *E. coli* yang terdiri dari strain rentan, strain intermediat, dan strain resistan terhadap siprofloksasin. Penilaian kategori kerentanan *E. coli* mengacu pada EUCAST (2012), yaitu kategori rentan dengan nilai MIC d'' 0,5 mg/L, strain *E. coli* intermediat dengan nilai MIC 0,5 – 1 mg/L, dan strain *E. coli* resisten dengan nilai MIC > 1 mg/L¹¹.

Cara penelitian

Untuk tahap pertama dilakukan isolasi uropatogen *E. coli* dari sampel urin pasien ISK di RS Roemani Muhammadiyah Semarang. Uropatogen *E. coli* yang didapatkan dari isolat klinik diuji terlebih dahulu nilai MIC sebelum perlakuan, menggunakan metode CLSI (2012)¹². Setelah didapatkan nilai MIC pada uropatogen *E. coli*, kemudian masing-masing dari ketiga kelompok strain uropatogen *E. coli* kemudian diberi perlakuan, yaitu (I) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin C_{max} pada dosis 500 mg, (II) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin C_{max} pada dosis 750 mg, (III) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin C_{max} pada dosis 500 mg dan alfa mangostin, dan (IV) kelompok perlakuan menggunakan kadar siprofloksasin C_{max} pada dosis 750 mg dan alfa mangostin (skema gambar 1). Selain kelompok perlakuan, terdapat kelompok kontrol negatif (V), yang digunakan untuk melihat sterilitas media dan pelarut yang digunakan dalam penelitian.

Pemberian dosis alfa mangostin berdasar pada profil kadar maksimal dalam darah setelah pemberian jus manggis 60 mL per hari¹³. Penelitian tersebut menyatakan bahwa 60 mL jus manggis menyediakan \pm 3,07 mmol/L α -mangostin. Kadar maksimal dalam α -mangostin dalam darah dicapai pada waktu $3,7 \pm 2,4$ jam dengan kadar maksimal pada salah satu subyek penelitian sebesar 450 nmol/L atau setara dengan kadar 0,18 μ g/mL. Kadar tersebut yang digunakan sebagai acuan kelompok perlakuan (III) dan (IV). Kadar siprofloksasin perlakuan berdasar pada kadar maksimal siprofloksasin dalam darah setelah pemberian dosis siprofloksasin 500 mg dan 750 mg, yaitu berturut-turut 2,4 dan 4,3 μ g/mL¹⁴.

Setiap kelompok perlakuan pada semua strain uropatogen *E. coli* kemudian diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Jumlah koloni awal bakteri yang diinginkan sebelum perlakuan adalah 2×10^5 CFU/mL. Jumlah koloni tersebut berdasarkan pada patogenesis ISK, yaitu jumlah minimal bakteri untuk menimbulkan gejala bakteriuria.

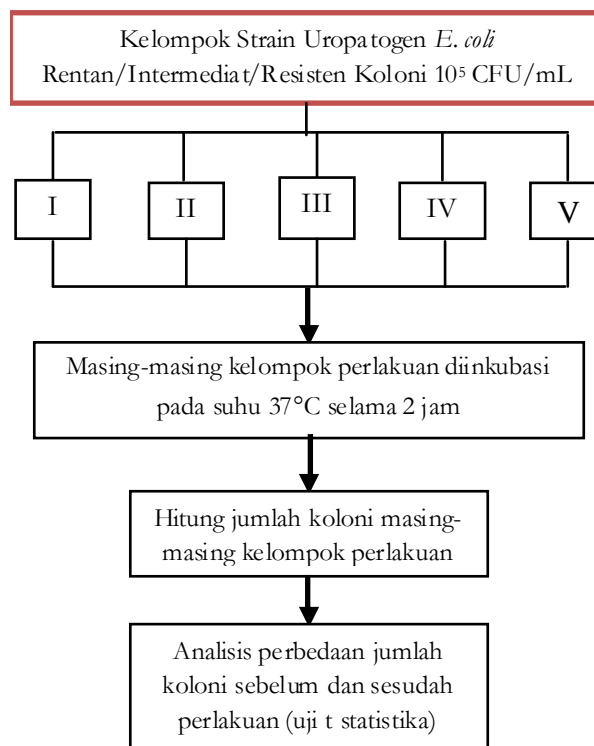
Setelah 2 jam inkubasi pertama, kemudian dilakukan prosedur hitung jumlah koloni untuk melihat efektivitas atau penurunan jumlah koloni bakteri dibandingkan

awal sebelum perlakuan. Proses perhitungan jumlah koloni setelah 2 jam perlakuan dimulai dengan menggores sejumlah volume tertentu dari masing-masing perlakuan ke media agar Mueller Hinton Agar (MHA). Penggoresan sejumlah volume tertentu bakteri dalam media cair harus memperhatikan faktor pengenceran, karena perhitungan jumlah koloni dianggap valid jika jumlah koloni dalam media agar antara 30-300 koloni¹⁵.

Pengolahan dan analisis data

Data hasil sebelum dan sesudah perlakuan dianalisis. Data pengujian efek eradikasi kombinasi α -mangostin dan siprofloksasin adalah jumlah koloni bakteri. Penurunan jumlah koloni bakteri setelah 2 jam

perlakuan dan inkubasi dilakukan dengan mengurangi jumlah koloni 2 jam setelah perlakuan dengan jumlah koloni bakteri uropatogen *E. coli* awal sebelum perlakuan. Perbedaan efek tiap perlakuan dianalisis dari masing-masing kategori strain uropatogen *E. coli*. Hal tersebut digunakan untuk melihat pengaruh dosis siprofloksasin dan atau diberikan secara kombinasi dengan α -mangostin pada tiap kategori strain uropatogen *E. coli*. Data di analisis dengan menggunakan uji t statistik. Data signifikansi ada atau tidaknya perbedaan pengaruh dosis perlakuan antar grup strain uropatogen *E. coli* juga dilakukan apabila terdapat signifikansi pada uji t-statistik tiap kategori strain uropatogen *E. coli*. Uji dilakukan menggunakan statistik analisis varian.



Gambar 1. Skema alur perlakuan I, II, III, IV, dan V pada masing-masing kelompok strain bakteri *E. coli* dengan tingkat kerentanan yang berbeda (Ket. (I) Siprofloksasin dosis 500 mg, (II) Siprofloksasin dosis 750 mg, (III) Siprofloksasin dosis 500 mg dan alfa mangostin, (IV) Siprofloksasin dosis 750 mg dan alfa mangostin).

HASIL PENELITIAN

Isolasi uropatogen *E. coli* dari sampel urin pasien ISK di RS Roemani Muhammadiyah Semarang.

Isolasi uropatogen *E. coli* dilakukan dari sampel urin pasien ISK RS Roemani Muhammadiyah Semarang.

Periode pengambilan sampel urin dilakukan dari 12 Maret hingga 7 Mei 2015. Total waktu pengambilan mendapatkan sampel urin adalah 13 hari dengan total 33 sampel urin. Dari 33 sampel urin yang didapatkan dari RS Roemani, hanya 3 (tiga) sampel urin yang positif terdapat uropatogen *E. coli*. Sampel uropatogen

E. coli tersebut kemudian dikoding dengan kode sampel A, B, dan C.

Penetapan kadar MIC uropatogen *E. coli* sebelum perlakuan.

Berdasarkan hasil penetapan uji MIC maka sampel A dan B dikategorikan sebagai bakteri uropatogen *E. coli* resisten terhadap siprofloksasin karena nilai MIC lebih dari 1 mg/L (1 µg/mL). Sampel A digunakan untuk penelitian, dengan nilai MIC 128 µg/mL. Sampel B tidak digunakan karena nilai MIC lebih tinggi dari 128 µg/mL. Sampel C merupakan strain uropatogen *E. coli* sensitif terhadap siprofloksasin dengan nilai MIC 0,008 µg/mL (nilai d'' 0,5 µg/mL). Untuk strain uropatogen *E. coli* kelompok intermediat terhadap siprofloksasin dibuat dengan memodifikasi jumlah koloni awal sampel C, sehingga didapatkan nilai MIC 0,5 µg/mL.

Perlakuan pada uropatogen *E. coli*.

Masing-masing dari ketiga kelompok strain uropatogen *E. coli* yaitu strain resisten (sampel A dengan nilai MIC 128 µg/mL), strain intermediat (sampel D dengan nilai MIC 0,5 µg/mL), dan strain sensitif terhadap siprofloksasin (sampel C dengan nilai MIC 0,008 µg/mL) kemudian dibagi dalam lima kelompok perlakuan, yaitu (I) memberi perlakuan pada sejumlah masing-masing strain uropatogen *E. coli* dengan siprofloksasin sesuai kadar rata-rata C_{max} subyek manusia pada dosis 500 mg yaitu 2,4 µg/mL; (II) memberi perlakuan pada sejumlah masing-masing strain uropatogen *E. coli* dengan siprofloksasin sesuai kadar rata-rata C_{max} pada dosis 750 mg yaitu 4,3 µg/mL, (III) memberi perlakuan pada sejumlah masing-masing strain uropatogen *E. coli* dengan siprofloksasin sesuai kadar rata-rata C_{max} pada dosis 500 mg (2,4 µg/mL) dan á-mangostin sesuai kadar maksimal subyek manusia setelah pemberian 60 mL jus manggis (0,18 µg/mL), (IV) memberi perlakuan pada sejumlah masing-masing strain uropatogen *E. coli* dengan siprofloksasin sesuai kadar rata-rata C_{max} pada dosis 750 mg (4,3 µg/mL) dan á-mangostin sesuai kadar maksimal subyek manusia setelah pemberian 60 mL jus manggis (0,18 µg/mL), serta (V) kelompok kontrol negatif.

Penelitian ini melihat efek terapi masing-masing perlakuan dengan menghitung penurunan jumlah koloni setelah 2 jam perlakuan atau inkubasi. Pengukuran efek terapi masing-masing perlakuan pada 2 jam setelah perlakuan untuk melihat seberapa cepat perlakuan dapat membunuh bakteri di awal pemberian. Uropatogen *E. coli* atau strain *E. coli* pada umumnya dapat bermutasi dan berkembang menjadi resisten dengan cepat, terutama apabila diberikan dosis obat yang subterapeutik¹⁶.

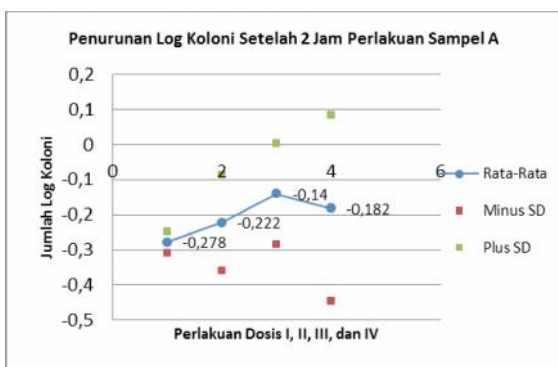
Penurunan jumlah koloni setelah 2 jam perlakuan dihitung dengan mengurangi jumlah koloni awal perlakuan dengan jumlah koloni 2 jam setelah perlakuan. Jumlah koloni 2 jam setelah perlakuan dihitung dengan cara mengambil sejumlah volume tertentu dari masing-masing sampel perlakuan dan digoreskan di cawan petri berisi media MHA.

Beberapa metode dapat digunakan untuk menghitung sel bakteri suatu sampel, antara lain (1) *viable count*, hanya menghitung sel yang aktif dan hidup secara metabolik, (2) *total count*, menghitung sel bakteri hidup dan mati, (3) *direct count*, menghitung jumlah koloni secara langsung, serta (4) *indirect count*, menghitung jumlah sel misalnya berdasarkan hamburan sel yang dikultur (pembacaan absorbansi) dengan spektrofotometer. Untuk perhitungan jumlah koloni 2 jam setelah perlakuan menggunakan metode *viable count*, dengan asumsi mengukur sel yang hidup yang akan tumbuh ketika dikultur pada suatu media yang sesuai.

Jika melihat pada hasil tabel 1 maka dapat dikatakan bahwa seluruh perlakuan I hingga IV tidak dapat membunuh bakteri pada awal 2 jam perlakuan. Nilai minus menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan jumlah bakteri di awal 2 jam perlakuan. Nilai MIC dari uropatogen *E. coli* sampel A adalah 128 µg/mL, lebih besar daripada nilai kadar siprofloksasin yang diberikan pada perlakuan I (2,4 µg/mL) dan perlakuan II (4,3 µg/mL).

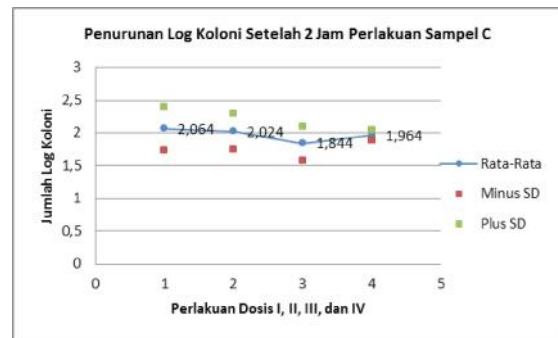
Tabel 1. Nilai rata-rata, standar deviasi, dan koefisien variasi penurunan jumlah log koloni sampel A setelah 2 jam perlakuan pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan Rata-Rata ± SD Koefisien Variasi (%)		
Kelompok Perlakuan	Rata-Rata ± SD	Koefisien Variasi (%)
I	-0,278 ± 0,03	0,11
II	-0,222 ± 0,13	0,61
III	-0,140 ± 0,14	1,02
IV	-0,182 ± 0,26	1,45



Gambar 2. Grafik perbedaan penurunan jumlah koloni (rata-rata ± SD) setelah 2 jam perlakuan pada sampel A. Kelompok perlakuan I (-0,278), II (-0,222), III (-0,140), dan IV (-0,182)

Nilai rata-rata pertambahan jumlah koloni pada kelompok perlakuan III dan IV berbeda dibandingkan kelompok perlakuan I dan II, namun perbedaan tersebut tidak bermakna karena rentang deviasi yang cukup besar. Meskipun demikian, penambahan á-mangostin pada pemberian siprofloksasin di kelompok perlakuan III dan IV, menunjukkan terdapat manfaat pemberian á-mangostin dalam mencegah multiplikasi atau pertumbuhan uropatogen *E. coli* sampel A (Gambar 2).

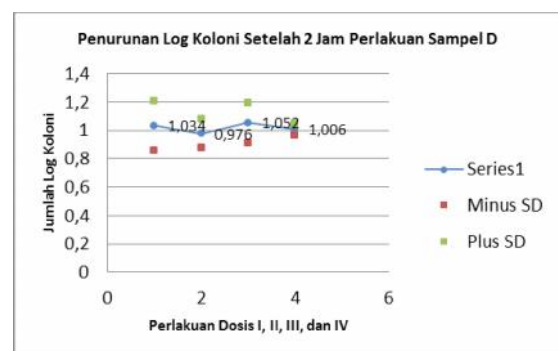


Gambar 3. Grafik perbedaan penurunan jumlah koloni (rata-rata ± SD) setelah 2 jam perlakuan pada sampel C. Kelompok perlakuan I (2,064), II (2,024), III (1,844), dan IV (1,964)

Pada sampel C, terdapat penurunan jumlah koloni pada seluruh kelompok perlakuan setelah diinkubasi selama 2 jam. Jika dilihat dari nilai rata-rata penurunan jumlah koloni sampel C, maka tidak terdapat perbedaan antara seluruh kelompok perlakuan (Gambar 3 dan Tabel 2).

Tabel 2. Nilai rata-rata, standar deviasi, dan koefisien variasi penurunan jumlah log koloni sampel C setelah 2 jam perlakuan pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan Rata-Rata ± SD Koefisien Variasi (%)		
Kelompok Perlakuan	Rata-Rata ± SD	Koefisien Variasi (%)
I	2,064 ± 0,33	0,16
II	2,024 ± 0,27	0,14
III	1,844 ± 0,26	0,14
IV	1,964 ± 0,08	0,04



Gambar 4. Grafik perbedaan penurunan koloni (rata-rata ± SD) setelah 2 jam perlakuan pada sampel D. Kelompok perlakuan I (1,034), II (0,976), III (1,052), dan IV (1,006)

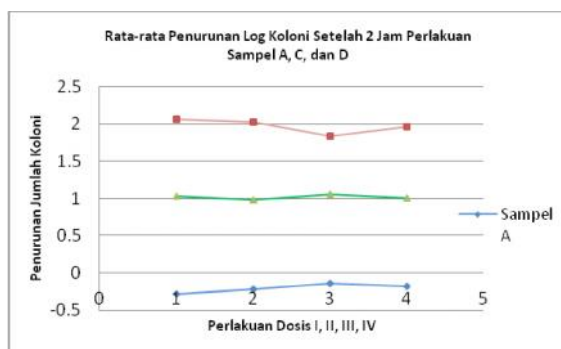
Untuk sampel D, juga terlihat adanya penurunan jumlah koloni bakteri pada semua kelompok perlakuan pada inkubasi 2 jam pertama. Namun penambahan á-mangostin tidak meningkatkan penurunan jumlah koloni bakteri sampel D (Gambar 4 dan Tabel 3). Jika dibandingkan dengan sampel C, maka penurunan jumlah koloni bakteri sampel C lebih besar dibandingkan sampel D. Hal tersebut dapat disebabkan karena nilai MIC sampel C (0,008 µg/mL) lebih kecil dari nilai MIC sampel D (0,5 µg/mL).

Tabel 3. Nilai rata-rata, standar deviasi, dan koefisien variasi penurunan jumlah log koloni sampel D setelah 2 jam perlakuan pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok Perlakuan Rata-Rata ± SD Koefisien Variasi (%)

Kelompok Perlakuan	Rata-Rata ± SD	Koefisien Variasi (%)
I	1,034 ± 0,17	0,17
II	0,976 ± 0,10	0,10
III	1,052 ± 0,14	0,13
IV	1,006 ± 0,04	0,04

Untuk melihat perbedaan penurunan jumlah koloni setelah 2 jam perlakuan pada tiap kelompok strain uropatogen *E. coli*, dapat dilihat dari gambar 5 berikut:



Gambar 5. Rata-rata penurunan jumlah koloni uropatogen *E. coli* setelah 2 jam perlakuan, sampel A, C, dan D.

PEMBAHASAN

Penggunaan kombinasi antibiotik bertujuan mengurangi dosis masing-masing obat, sehingga diharapkan kejadian efek obat yang tidak diinginkan (*adverse drug reaction*) dari kedua antibiotik akan berkurang. Selain itu, kombinasi antibiotik akan sangat bermanfaat

apabila salah satu obat dan bekerja dengan menghambat resistensi suatu bakteri terhadap antibiotik yang lain. Contoh yang paling baik adalah asam klavulanat yang diberikan bersama dengan amoksisilin, dengan tujuan mengurangi resistensi bakteri terhadap amoksisilin. Asam klavulanat berguna untuk mencegah pembentukan enzim penisilinase yang akan merusak amoksisilin.

Penelitian mengenai kombinasi antibiotik dengan beberapa ekstrak kasar (*crude extract*) atau isolat murni tanaman mulai dilakukan untuk menemukan kombinasi yang baik seperti pada penggunaan amoksisilin dan asam klavulanat. Hal tersebut dilakukan untuk optimalisasi penggunaan antibiotik yang ada, serta untuk pencegahan resistensi bakteri terhadap antibiotik yang telah tersedia¹⁷.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah kombinasi á-mangostin dan siprofloksasin lebih efektif dibandingkan penggunaan siprofloksasin saja. Secara teori, á-mangostin mempunyai target pada membran bakteri, yang menghasilkan aksi bakterisidal cepat. Efek pada membran bakteri tersebut juga diharapkan dapat mengalihkan resistensi dengan cara menurunkan kemungkinan mutasi terkait struktur membran bakteri¹⁰. Namun pada penelitian ini efek á-mangostin tidak terlihat membantu dari efek siprofloksasin terhadap uropatogen *E. coli*. Pengurangan jumlah koloni bakteri 2 jam setelah perlakuan pada bakteri yang masih sensitif dan intermediat terhadap siprofloksasin tidak berbeda bermakna, baik pada kelompok perlakuan siprofloksasin saja atau pada kelompok perlakuan kombinasi á-mangostin dan siprofloksasin (Gambar 3 dan 4).

Ibrahim *et al* (2014) melakukan penelitian menggunakan kombinasi á-mangostin dengan enam macam antibiotik yaitu ampisilin, doksisisiklin, penisilin G, streptomisin, tetrasiklin, dan nistatin. Uji pemberian kombinasi á-mangostin dengan salah satu antibiotik tersebut dilakukan telah dilakukan pada bakteri Gram + (*S. aureus* dan *B. cereus*) serta bakteri Gram – (*P. aeruginosa* dan *E. coli*). Hasil menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi yang menguntungkan antara á-mangostin dan antibiotik dalam membunuh bakteri. Senyawa á-mangostin sendiri juga tidak aktif terhadap bakteri dibandingkan dengan ekstrak kasar kulit manggis untuk membunuh bakteri. Hal tersebut dapat

disebabkan karena pada ekstrak kasar terdapat senyawa lain yang dapat meningkatkan efek dari α -mangostin¹⁶.

Penelitian lain mengenai efek α -mangostin pada pertumbuhan bakteri telah dilakukan. Bakteri Gram + dinyatakan lebih sensitif terhadap α -mangostin dibandingkan bakteri Gram -¹⁰. Bakteri Gram - seperti *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, dan *E. coli* dikatakan hanya moderat rentan terhadap senyawa xanthon, dibandingkan bakteri Gram +¹⁸. Isolat α -mangostin dari hasil ekstraksi etil asetat *Garcinia mangostana* ditemukan aktif terhadap *S. aureus* dan *Mycobacterium tuberculosis* dengan nilai MIC 3,2 $\mu\text{g/mL}$ dan 1,5 $\mu\text{g/mL}$. Namun pada penelitian tersebut disebutkan bahwa α -mangostin tidak aktif terhadap *E. coli* dengan nilai IC50 > 200 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁹.

Penelitian menggunakan ekstrak etanol dan ekstrak encer dari kulit *Garcinia mangostana linn* untuk menentukan nilai MIC dan MBC terhadap *E. coli*. Hasil menunjukkan nilai MIC dan MBC ekstrak etanol *Garcinia mangostana Linn* terhadap *E. coli* adalah 2000 $\mu\text{g/mL}$, nilai MIC dan MBC ekstrak encer terhadap *E. coli* adalah 4000 $\mu\text{g/mL}$ ²⁰.

Penelitian lain dari penggunaan ekstrak metanol *Garcinia mangostana*, didapatkan zona hambat pada penggunaan ekstrak 500 $\mu\text{g/mL}$ pada bakteri Gram + (*Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *S. faecalis*) dan tidak terdapat zona hambat pada bakteri Gram - (*E. coli* dan *P. aeruginosa*)²¹.

Melihat hasil penelitian, tidak terlihat efek α -mangostin pada penurunan jumlah koloni 2 jam perlakuan bakteri uropatogen *E. coli* sensitif atau intermediat siprofloksasin. Namun pada bakteri uropatogen *E. coli* resisten terdapat pertumbuhan atau multiplikasi bakteri yang lebih lambat pada kelompok perlakuan kombinasi α -mangostin dan siprofloksasin dibandingkan kelompok perlakuan siprofloksasin saja (Gambar 2). Hal tersebut didukung penelitian Rahmawati (2010) bahwa kombinasi ekstrak kulit manggis yang mengandung α -mangostin dengan siprofloksasin dapat menghambat *E. coli* multiresisten jika dibandingkan dengan penggunaan tunggal siprofloksasin atau ekstrak kulit manggis saja²².

Untuk itu diperlukan penelitian lanjutan, salah satunya dengan meningkatkan kadar α -mangostin yang

digunakan. Peningkatan kadar akan meningkatkan resiko toksisitas apabila digunakan secara *in vivo*. Meskipun salah satu uji sitotoksik, dilakukan pada sel gingival fibroblast manusia selama 6 jam menggunakan α -mangostin kadar 4000 $\mu\text{g/mL}$ terbukti tidak toksik²³.

Pelarut α -mangostin yang digunakan pada penelitian ini adalah metanol. Hampir semua pelarut non polar atau pelarut organik yang biasa digunakan pada industri farmasi dapat digunakan untuk melarutkan α -mangostin, contohnya etanol, metanol, propilen glikol, dimetilformamide, aseton, atau heksan. Pada penelitian ini dipilih metanol, disesuaikan dengan petunjuk pelarutan di label kemasan α -mangostin. Metanol sendiri dikategorikan sebagai pelarut kelas 2 oleh Food and Drug Administration (FDA), yang penggunaannya dibatasi di industri farmasi karena cukup toksik. Kadar metanol maksimum harian adalah 3000 ppm atau setara dengan 3 mg metanol dalam tiap mL, setara dengan 380 μL metanol dalam 100,0 mL larutan pengencer (akuades). Namun menurut petunjuk pelarutan dalam kemasan, α -mangostin dilarutkan dalam metanol dengan kadar 1 mg/mL. Penggunaan metanol dalam penelitian 1000 μL dalam 100,0 larutan pengencer (akuades) atau lebih tinggi tiga kali lipat dibandingkan batas maksimal harian penggunaan metanol²⁴.

Selain itu, meskipun etanol dapat digunakan sebagai pelarut yang lebih aman, namun efek bakterisidal etanol lebih besar daripada metanol dan dikhawatirkan mengganggu perlakuan. Metanol merupakan bakterisidal terlemah dari golongan alkohol²⁵.

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi siprofloksain dan α -mangostin dapat mencegah pertumbuhan bakteri uropatogen *E. coli* pada strain resisten (nilai MIC 128 $\mu\text{g/mL}$) dibandingkan dengan pemberian siprofloksasin saja. Namun untuk uropatogen *E. coli* sensitif (MIC 0,008 $\mu\text{g/mL}$) dan intermediat (MIC 0,5 $\mu\text{g/mL}$), tidak terdapat perbedaan efek penurunan jumlah koloni atau eradikasi antara pemberian kombinasi siprofloksasin dan α -mangostin dengan pemberian siprofloksasin tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Drussano, G.L. 2007. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial. *Clin Infect Dis.* 45:589-595.
2. Hooton, TM. 2000. Pathogenesis of urinary track infections: an update. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 46. Suppl. S1:1-7
3. Mandal J, Acharya S, Buddhapriya D, Parija SC. 2012. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*.
4. Gloede, J., Scheerans, C., Derendorf, H., and Kloft, C. 2010. *In vitro* pharmacodynamic models to determine the effect of antibacterial drugs. *J Antimicrob Chemother* 65:186-201.
5. Rakhmawatie MD, Mustofa. 2012. Efek perbedaan dosis siprofloksasin pada resistensi uropatogen *Escherichia coli*: simulasi model kinetika in vitro. Tersedia dalam etd.ugm.ac.id.
6. Olofsson, S.K., Marcusson, L.L., Stromback, A., Hughes, D., and Cars, O. 2007. Dose related selection of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 60:795-801.
7. Howell AB., Botto H., Combescure C., Blanc-Pottard A., Gausa L., Matsumoto T., et al. 2010. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicenteric randomized double blind study. *BMC (Biomedcentral) Infectious Disease* Vol.10:94
8. Chaverri JP, Rodriguez NC, Ibarra MO, and Rojas JMP. 2008. Review Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food and Chemical Toxicology* Vol. 46: 3227-3239
9. Allou, N., Cambau, E., Massias, L., Chau, F., and Fantin, B., 2009. Impact of low-level resistance to fluoroquinolones due to *qnrA1* and *qnrS1* genes or a *gyrA* mutation on ciprofloxacin bactericidal activity in a murine model of *Escherichia coli* urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 53(10):4292-4297.
10. Koh JJ, Qiu S, Zou H, Lakshminarayanan R, Li J, Zhou X, et al. 2013. Rapid bactericidal action of alpha-mangostin against MRSA as an outcome of membrane targeting. *Biochimica et Biophysica Acta* Vol 1828(2): 834-44
11. EUCAST. 2012. Breakpoint tables for interpretation of MIC and zone diameters. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Diakses 11 Maret 2012 dari www.eucast.org/clinical_breakpoints/
12. CLSI. 2012. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard ninth edition. CLSI M07-09 Vol. 32(2).
13. Chitchumroonchokchai C, Riedl KM, Suksumrarn S, Clinton SK, Kinghorn AD, and Faila ML. 2012. Xanthenes in mangosteen juice are absorbed and partially conjugated by healthy adults. *Journal of Nutrition* Vol 142(4): 675-680
14. FDA. 2011. Ciprofloxacin. Ciprofloxacin Official FDA Information, Side Effect, and Uses. Diakses 15 September 2011 dari <http://www.drugs.com/pro/ciprofloxacin.html>
15. Fardiaz, S. 1992. Mikro pangan I. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka.
16. Van der Horst, MA., Schuurmans, JM., Smid, MC., Koenders, BB., and ter Kuile, BH. 2011. De novo acquisition of resistance to three antibiotic by *Escherichia coli*. *Microb. Drug Resist.* Vol. 17(2): 141-7
17. Ibrahim NHS, Taher M, Susanti D, Amroudine MZAM, dan Ahmed QU. 2014. Direct and indirect antimicrobial effects of α -mangostin on pathogenic microorganism. *Journal of Coastal Life Medicine*, Vol. 2(1): 70-5
18. Ibrahim MY, Hashim NM, Mariod AA, Mohan S, Abdulla MA, Abdelwahab SI, dan Arbab IA. 2014. Review: α -mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties.