

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sudah banyak pemanfaatan tanaman obat Indonesia untuk menanggulangi berbagai macam penyakit di Indonesia. Seiring dengan adanya slogan “*back to nature*”, obat tradisional tetap menjadi alternatif pengobatan disamping obat modern. Banyak tanaman obat Indonesia yang telah dipasarkan antara lain sebagai pencegahan maupun pengobatan suatu penyakit. Tanaman yang bisa dimanfaatkan untuk tujuan tersebut adalah buah manggis (*Garcinia mangostana L.*), terutama pemanfaatan kulit buahnya.¹

Jus dan produk lain yang mengandung buah eksotis yang dikenal sebagai *superfruits* tersebut dipasarkan secara agresif untuk keperluan kesehatan tidak hanya di Indonesia. Penjualan agresif manggis dengan tujuan kesehatan terlihat dari penjualan produk manggis yang melebihi 200 juta USD di Amerika Serikat pada tahun 2008.²

Banyak pula artikel yang membahas tentang khasiat buah manggis untuk kesehatan ibu hamil. Memberikan nutrisi yang cukup merupakan satu langkah yang tepat yang dapat dilakukan ibu hamil. Banyak buah yang direkomendasikan sebagai pemenuhan nutrisi ibu hamil, salah satunya adalah buah manggis. Manggis mengandung sejumlah unsur gizi seperti vitamin, mineral, serta zat folat yang dapat menurunkan terjadinya cacat lahir ataupun kelainan pada janin, seperti

cacat jantung, bibir sumbing, kelainan tulang belakang, dan berbagai macam jenis kelainan lainnya.³

Ketertarikan pada buah manggis dan xantonnya meningkat dengan sangat pesat beberapa tahun ini sebagaimana dilaporkan oleh beberapa laporan penelitian sains. Pencarian literatur mengenai manggis dan xanton melalui PubMed, Science Direct, Google Scholar, dan Scirus, menghasilkan 158 laporan dalam periode 1980-2008. Sebaliknya, sekarang sudah 454 artikel yang dipublikasikan dari 2008 hingga Maret 2013.²

Sifat antikanker dari ekstrak kulit manggis dipelajari lebih lanjut secara *in vitro* dan beberapa efek antikanker terlihat secara *in vivo*. Matsumoto dkk. (2003) mempelajari efek dari 6 xanton yang diisolasi dari kulit buah manggis terhadap inhibisi pertumbuhan sel pada *human leukemia cell line* HL60. Semua xanton memperlihatkan efek inhibisi yang signifikan terhadap pertumbuhan sel HL60. Selanjutnya peneliti menemukan bahwa xanton menginduksi apoptosis pada sel HL60 melalui peranan mitokondria pada fase awal.^{4,5}

Faktor lingkungan memperlihatkan kontribusi saat perkembangan embrio ketika penyatuan/fusi bibir dan palatum. Defisiensi nutrisi, radiasi, obat-obatan, hipoksia, virus, dan kelebihan atau kekurangan vitamin dapat menyebabkan celah orofasial.⁶

Selama kehamilan, nutrisi sangat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin. Vitamin A merupakan kebutuhan dasar untuk kesehatan dan perkembangan janin, oleh karena itu terdapat peningkatan kebutuhan vitamin A selama kehamilan. Vitamin A merupakan vitamin larut lemak yang pertama kali

dikenal. Bentuk vitamin A yang aktif dalam tubuh adalah retinol, retinal atau retinaldehid, dan asam retinoat. Secara kolektif, senyawa ini dikenal sebagai retinoid. Makanan yang berasal dari sumber hewani mengandung senyawa (retinil ester) yang dengan mudahnya diubah menjadi retinol di saluran pencernaan. Makanan yang berasal dari sumber nabati mengandung karotenoid yang memiliki aktivitas vitamin A (alfa-karoten, beta-karoten, beta-kriptoxantin).^{7,8}

Malformasi saat palatogenesis dapat menyebabkan terjadinya celah pada palatum. Celah palatum merupakan salah satu abnormalitas kongenital yang paling umum (1 : 2500 kelahiran hidup). Tanaka dkk. (2012) mengumpulkan data kelahiran hidup dengan celah bibir atau anomali kongenital dari organisasi nasional dan internasional periode 2002 hingga 2006. Data yang didapat memperlihatkan rata-rata terjadinya celah bibir dengan atau tanpa celah palatum adalah 7,75 per 10.000 kelahiran hidup di Amerika Serikat dan 7,94 per 10.000 kelahiran hidup di seluruh dunia. Rerata prevalensi terjadinya celah palatum di Amerika Serikat adalah 5,03 per 10.000 kelahiran hidup dan 4,50 per 10.000 kelahiran hidup di seluruh dunia.^{9,10,11}

Celah palatum merupakan malformasi multifaktorial yang meliputi baik faktor genetik maupun lingkungan. Faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya celah palatum antara lain obat-obatan dan faktor nutrisi. Kelebihan asupan vitamin A (retinoid) berhubungan dengan terjadinya celah palatum. Bagaimanapun, studi pada hewan menunjukkan peningkatan yang jelas dalam risiko terjadinya celah palatum berhubungan dengan kelebihan vitamin A.

Penelitian Dicha (2012) memperlihatkan tingginya kandungan beta-karoten pada minyak buah merah menyebabkan celah palatum pada mencit.^{9,12,13}

Efek antikanker, antiproliferatif, induksi apoptosis, dan inhibisi pertumbuhan sel yang dimiliki oleh xanton dan vitamin A tinggi yang terdapat pada ekstrak kulit manggis tidak menutup kemungkinan dapat memengaruhi perkembangan embrio. Maka dari itu peneliti ingin melihat apakah tingginya kandungan vitamin A dan xanton pada kulit manggis dapat menghambat perkembangan palatum pada janin.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian ekstrak etanol kulit manggis dapat memengaruhi perkembangan palatum pada janin mencit galur *Swiss Webster*?

1.3 Maksud Penelitian

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit manggis terhadap perkembangan palatum pada janin mencit galur *Swiss webster*.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui besarnya dosis ekstrak etanol kulit manggis yang dapat menyebabkan gangguan perkembangan palatum pada janin mencit galur *Swiss webster*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademik

Menambah ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap perkembangan palatum janin mencit dan sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada dokter, praktisi medis, dan khususnya masyarakat mengenai keamanan mengonsumsi ekstrak etanol kulit manggis selama masa kehamilan khususnya pada saat perkembangan palatum.

1.6 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.6.1 Kerangka Pemikiran

Manggis merupakan buah dari pepohonan daerah tropis Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Sri Lanka, Filipina, India, dan Thailand. Kulit manggis sudah digunakan sejak dulu kala untuk mengobati luka, infeksi kulit, diare, dan inflamasi. Saat ini konsumsi produk manggis meningkat sebagai suplemen diet di Amerika Serikat karena sifat antioksidannya. Manggis juga digunakan sebagai bahan dasar pada beberapa produk komersial seperti suplemen diet, kosmetik herbal, dan produk obat-obatan.^{4,14,15,16}

Kulit manggis mengandung beberapa senyawa seperti mangostin, tannin, xanton, dan beberapa vitamin dalam konsentrasi yang tinggi. Xanton pada manggis mendapat perhatian lebih karena efek farmakologisnya yang luar biasa

seperti analgesik, antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antialergi, antibakteri, antituberkulosis, antifungal, kardioprotektif, neuroprotektif, dan imunomodulasi.

4,16

Xanton diklasifikasikan dalam lima kelompok: (a) xanton teroksigenasi sederhana, (b) xanton glikosida, (c) *prenylated xanthenes*, (d) xantonoglinoid, dan (e) *miscellaneous xanthenes*. Kulit manggis mengandung bermacam-macam metabolit sekunder seperti *prenylated* dan *oxygenated xanthenes* (Peres et al., 2000). Kelompok *prenyl* diperkirakan mengimplikasi dalam internalisasi sel, yang menuntun pada interaksi dengan molekul transduksi sinyal dan protein yang terlibat dalam transisi permeabilitas mitokondria. ^{14,17}

Empat *prenylated xanthone* yang memiliki kemiripan struktur [α -mangostin (α M), β -mangostin (β M), γ -mangostin (γ M), dan *methoxy- β -mangostin* (β M-ME)], kecuali *methoxy- β -mangostin*, memperlihatkan efek inhibisi pertumbuhan.

17

Penelitian Matsumoto dkk. (2004) memperlihatkan α -mangostin mengaktivasi caspase-3 dan caspase-9 tetapi tidak caspase-8 pada sel HL60, hal ini mengindikasikan bahwa α -mangostin dapat memediasi jalur intrinsik mitokondria pada proses apoptosis. Parameter disfungsi mitokondria seperti pembengkakan, kehilangan potensial membran, menurunnya ATP intraseluler, akumulasi ROS, dan pelepasan sitokrom c/AIF yang terlihat dalam 1-2 jam setelah perlakuan, mengindikasikan mitokondria sebagai target dari α -mangostin. Lebih lanjut α -mangostin memperlihatkan potensi induksi penghentian siklus sel pada G1/S dan selanjutnya terjadi apoptosis melalui jalur intrinsik pada sel DLD-1. ¹⁷

Selain itu, mekanisme apoptosis oleh kulit manggis dapat melalui jalur penghambatan *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) dan Akt kinase yang merupakan kunci regulasi protein sel.¹⁷

Vitamin merupakan substansi kimia organik yang dibutuhkan untuk pertumbuhan, perkembangan, dan metabolisme normal pada setiap tahap kehidupan. Kondo dkk. (2008) pada penelitiannya menggunakan salah satu produk yang terbuat dari kulit manggis, vitamin A yang terkandung dalam 59 mL jus tersebut adalah 5000 IU. Rekomendasi diet harian menurut *US Food and Nutrition Board* adalah 700 µg/hari untuk wanita dan 900 µg/hari untuk pria, sedangkan untuk wanita hamil adalah 770 µg/hari.^{18,19}

Manggis yang kaya akan vitamin A khususnya dalam bentuk beta karoten dapat mengatur proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis selama morfogenesis struktur embrionik. Kelebihan vitamin A dapat menghambat proliferasi mesenkim dengan mengganggu siklus sel pada fase G1.^{12,15}

Malformasi saat palatogenesis mengakibatkan terjadinya celah pada palatum. Celah palatum dapat terjadi akibat terganggunya proses yang berlangsung ketika palatogenesis (terhambat atau gagalnya elevasi lempeng palatum, terganggunya fusi pada lempeng palatum, atau gagalnya penggabungan dan/atau diferensiasi mesenkim). Kelebihan asupan vitamin A (retinoid) berhubungan dengan terjadinya celah palatum.⁹

Berdasarkan hal tersebut di atas, peneliti ingin mengetahui sejauh mana pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap perkembangan palatum pada janin mencit.

1.6.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol kulit manggis dapat memengaruhi perkembangan palatum pada janin mencit galur *Swiss webster*.

1.7 Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium sungguhan dengan metode rancangan acak lengkap (RAL). Data yang diperoleh akan dianalisis dengan uji statistik *one way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji LSD.

1.8 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Rumah Sakit Hasan Sadikin dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha pada bulan Januari sampai Februari 2015.