

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Berat badan lahir merupakan berat bayi baru lahir yang diukur dalam satu jam pertama kehidupan. Bayi baru lahir normal adalah bayi baru lahir dari kehamilan yang aterm (37-42 minggu) dengan berat badan lahir 2500-4000 gram. Berat badan lahir rendah (BBLR) adalah berat bayi baru lahir yang kurang dari 2500 gram. Menurut WHO (2004), BBLR dapat disebabkan oleh 2 hal yaitu prematuritas dan *intra uterine growth restriction* (IUGR) atau pertumbuhan janin terhambat (UNICEF, 2004).

Berat badan lahir rendah masih merupakan masalah kesehatan di negara berkembang (UNICEF, 2004). Prevalensi BBLR di negara berkembang terdapat lebih dari 95% kasus. Menurut data WHO, berdasarkan total kelahiran di dunia, terdapat 15,5% kelahiran dengan BBLR. Kelahiran dengan BBLR dua kali lebih banyak di negara berkembang dibandingkan dengan negara maju dengan sebanyak 72% terjadi di Asia. Sementara di Asia Selatan diperkirakan setiap tahunnya terjadi BBLR pada 15-30 juta bayi (Kesmas, 2013).

Faktor yang dapat memengaruhi berat badan lahir yaitu faktor ibu, faktor janin, dan faktor plasenta. Selain itu, kondisi uterus juga dapat memengaruhi berat badan lahir karena janin memerlukan kondisi uterus yang optimal untuk berlangsungnya proses pertumbuhan dan perkembangan. Sebagian besar ibu hamil cenderung menjauhi penggunaan obat-obatan pada masa kehamilan karena adanya kekhawatiran obat tersebut dapat berisiko terhadap janin. Obat-obatan sintesis ada yang menyebabkan kecacatan atau kelainan kongenital pada janin (teratogenik), contohnya Talidomide. Penggunaan obat herbal pada ibu hamil, perlu dipertimbangkan faktor keamanannya terhadap janin, hal ini disebabkan masih minimnya data klinis penggunaan obat tersebut dan dikhawatirkan dapat menyebabkan efek yang tidak dikehendaki pada janin (Christianty, 2012).

Manggis merupakan bahan baku obat herbal yang banyak dimanfaatkan untuk mengobati berbagai macam penyakit. Berbeda dengan buah-buahan pada umumnya, manfaat terbesar buah manggis bukan terletak pada daging buahnya melainkan pada kulit buahnya (Aribowo, 2015). Di dalam kulit buah manggis terdapat komponen utama yang bersifat antioksidan yaitu *xanthone* (Jirah, 2015).

Sifat induksi apoptosis dan antiproliferasi juga dimiliki oleh *xanthone* sehingga senyawa ini banyak dimanfaatkan sebagai antikanker. Penelitian pada *human breast cancer cell* (SKBR3) membuktikan kulit buah manggis memiliki efek yang sangat baik dalam pengobatan kanker (Moongkarndi P, 2004). Penelitian pada tikus model *human colorectal adenocarcinoma* sel, COLO 205 secara *invitro* memperlihatkan bahwa *xanthone* tidak hanya menghambat proliferasi dari sel target tetapi juga menyebabkan kematian sel dengan cara induksi apoptosis melalui aktivasi caspase cascade. Penelitian secara *invivo* memperlihatkan bahwa pada dosis rendah *xanthone* dapat menekan pertumbuhan sel tumor sedangkan pada dosis lebih tinggi menyebabkan ukuran sel tumor berkurang bahkan dapat menyebabkan sel tumor hilang (Ramida Watanapokasin, 2010).

Senyawa terbanyak yang terdapat *xanthone* adalah *alfa-mangosteen* dan *gamma-mangosteen*. Senyawa ini berefek sebagai antiinflamasi, antioksidan dan anti kanker (JeremyJ.Johnson, 2013). *Xanthone* pada kulit buah manggis memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi sehingga efektif dalam mengikat radikal bebas yang menjadi penyebab kerusakan sel-sel tubuh (Moongkarndi P, 2004). Kebutuhan antioksidan meningkat pada kehamilan, telah diketahui bahwa pada saat kehamilan terdapat peningkatan produksi radikal bebas. Adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas atau *Reactive oxygen species* (ROS) dengan antioksidan dapat menyebabkan timbulnya stress oksidatif. (Arsana, I.N., 2014). Antioksidan diperlukan untuk menangkal radikal bebas dan mencegah kerusakan sel (Tukan, 2014).

Penggunaan kulit buah manggis sebagai obat herbal pada kehamilan perlu hati-hati karena dikhawatirkan dapat melewati barrier plasenta dan mengalami biotransformasi sehingga menghasilkan senyawa yang bersifat teratogenik (Departemen Kesehatan RI, 2006). Kulit buah manggis dapat menginduksi

apoptosis dan menghambat proliferasi sel terutama sel-sel kanker maka tidak menutup kemungkinan kulit buah manggis ini juga dapat berpengaruh terhadap sel-sel tubuh yang normal (Yukihiro Akao, 2008).

Penelitian terhadap berat badan lahir dan panjang tulang femur janin setelah pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis sangat penting untuk dilakukan. Sampai saat ini belum ada penelitian lebih lanjut mengenai keamanan mengkonsumsi kulit buah manggis saat hamil. Tingginya kandungan *alfa-mangosteen* serta zat-zat lain yang terkandung dalam kulit buah manggis tidak menutup kemungkinan dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin terutama pada masa pembentukan tulang femur.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

1. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis pada kehamilan berpengaruh terhadap panjang badan lahir janin tikus
2. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis pada kehamilan berpengaruh terhadap berat badan lahir janin tikus
3. Apakah pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis pada kehamilan berpengaruh terhadap panjang kalsifikasi tulang femur janin tikus

## **1.3 Maksud dan Tujuan**

### **1.3.1 Maksud Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis terhadap pertumbuhan janin.

### 1.3.2 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian dosis ekstrak etanol kulit buah manggis terhadap pertumbuhan janin dengan parameter panjang badan lahir, berat badan lahir dan panjang kalsifikasi tulang femur janin tikus.

## 1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

### 1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah ilmu pengetahuan dan wawasan khususnya dalam bidang ilmu farmakologi obat herbal dan embriologi tumbuh kembang janin khususnya terhadap pembentukan tulang janin serta sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada praktisi medis, industri farmasi dan masyarakat mengenai keamanan mengonsumsi ekstrak kulit buah manggis selama masa kehamilan.

## 1.5 Kerangka Pemikiran

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) mengandung senyawa aktif *xanthone*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Akao tahun 2008 kulit buah manggis mengandung *oxygenated* dan *prenylated xanthenes* yang berpengaruh terhadap mekanisme biologis sel, *xanthone* dalam kulit buah manggis dapat bersifat sebagai antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan antiproliferatif. *Prenylated xanthenes* dari kulit buah manggis terdiri dari *alfa-mangosteen*, *beta-mangosteen*, *gamma-mangosteen*, dan *methoxy beta-mangosteen*, semuanya

berefek kuat dalam menghambat pertumbuhan sel pada konsentrasi 5-20  $\mu$ M pada *human colon cancer DLD-1 cells* (Yukihiro Akao, 2008).

*Alfa-mangosteen* dapat menghambat siklus sel dengan cara memengaruhi gen *cyclin*, *cdc2*, *p27*. Siklus G1 dihambat *alfa-mangosteen* dan *beta-mangosteen*, sedangkan siklus S dihambat *gamma-mangosteen*. *Alfa-mangosteen* dapat merangsang apoptosis sel dengan cara merangsang transduksi sinyal pada jalur intrinsik yang menyebabkan penurunan potensial membran dari mitokondria. *Alfa-mangosteen* berperan dalam mekanisme antiproliferatif dengan menghambat *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) yang berhubungan dengan pertumbuhan dan kelangsungan hidup dari suatu sel (Yukihiro Akao, 2008).

*Alfa-mangosteen* mempunyai aktivitas antiproliferatif terhadap sel leukemia HL60. Berdasarkan penelitian Matsumoto memperlihatkan *alfa-mangosteen* dapat mengaktifasi enzim apoptosis caspase-9 dan caspase-3 tetapi tidak pada caspase-8 pada sel HL60. *Alfa-mangosteen* dapat memperantari jalur intrinsik mitokondria pada proses apoptosis. Parameter disfungsi mitokondria seperti pembengkakan, penurunan potensial membran, penurunan ATP intraseluler, akumulasi ROS, pelepasan sitokrom c/AIF mengindikasikan mitokondria sebagai target dari *alfa-mangosteen* (Matsumoto, et al., 2004). Selain itu, mekanisme antiproliferatif oleh kulit buah manggis dapat melalui jalur penghambatan MAPKs dan Akt kinase yang merupakan kunci regulasi protein sel (Yukihiro Akao, 2008).

*Xanthone* merupakan senyawa antioksidan terkuat yang terkandung dalam kulit buah manggis. *Xanthone* dapat digolongkan sebagai senyawa jenis fenol atau polifenol. Senyawa ini dapat menetralkan radikal bebas dengan mendonorkan atom hidrogen secara cepat ke radikal *lipid* sehingga radikal bebas tersebut stabil dan tidak berbahaya (Y.I.P Arry Miryanti, 2011).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zahrah tahun 2015, ekstrak etanol kulit buah manggis dapat menyebabkan perbedaan ukuran panjang badan seiring dengan peningkatan dosis pemberian ekstrak kulit buah manggis (Utami, Z.A., 2015). Penelitian lain juga memperlihatkan bahwa ekstrak etanol kulit buah manggis dapat menyebabkan penurunan jumlah korpus luteum, jumlah implantasi dan jumlah fetus hidup (Renidawati Hutapea, 2012).

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas, peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis terhadap pertumbuhan janin dengan parameter panjang badan lahir, berat badan lahir dan panjang kalsifikasi tulang femur.

### **1.6 Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis pada kehamilan berpengaruh terhadap panjang badan lahir janin tikus.
2. Pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis pada kehamilan berpengaruh terhadap berat badan lahir janin tikus.
3. Pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis pada kehamilan berpengaruh terhadap panjang kalsifikasi tulang femur janin tikus.

