BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Manggis merupakan tumbuhan fungsional karena sebagian besar tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan sebagai obat. Akan tetapi, masih belum diketahui efek sampingnya (Pasaribu *et al*, 2012). Kulit buah manggis yang selama ini dibuang sebagai limbah, ternyata memiliki banyak manfaat penting bagi kesehatan. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa xanton yang terkandung dalam kulit buah manggis memiliki efek anti-mikroba dan anti-inlfamasi (Weecharangsan *et al*, 2006). Pada tahun 2002 para ilmuwan dari *The National Research Institute of Chinese Medicine* di Taiwan menemukan bahwa Garcinone E *y*ang merupakan derivat xanton sangat efektif untuk menghambat kanker hati, kanker lambung, dan kanker paru-paru. Dalam penelitian tersebut diketahui bahwa senyawa xanton mempunyai aktivitas anti-oksidan dan anti-kanker dengan menangkal radikal bebas dan mencegah kerusakan sel. Empat turunan xanton yang lain, yaitu α-mangostin, β-mangostin, γ-mangostin, dan methoxy-β-mangostin juga dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan memiliki potensi aktivitas anti-proliferasi. Sifat kemopreventif dan kemoterapi xanton pada kulit manggis banyak digunakan sebagai penghambat proses karsinogenesis (Putri, 2015).

Dengan banyaknya manfaat kulit manggis untuk kesehatan, perlu diketahui pengaruh kulit manggis terhadap jaringan normal. Bila ternyata kulit manggis bersifat toksik terhadap jaringan normal, maka tidak dapat dimanfaatkan untuk terapi. Itu sebabnya penulis bermaksud meneliti pengaruh kulit manggis terhadap jaringan normal.

Sel fibroblas merupakan sel yang paling umum ditemui pada jaringan ikat dan mensintesis beberapa komponen matriks ekstraseluler (kolagen retikuler, elastin), beberapa makromolekul anionik (glikosaminoglikans dan proteoglikans) serta glikoprotein multiadesif (laminin dan fibronektin) yang dapat mendorong

perlekatan sel. Di samping itu, sel fibroblas juga mensekresikan sitokin dan *growth factors*, yang antara lain dapat menstimulasi proliferasi sel dan menghambat proses diferensiasi sel (Mallon *et al*, 2006). Fibroblas adalah sel yang paling mudah dikultur dari vertebra dan telah digunakan secara luas dalam banyak penelitian kultur jaringan (Lahirin, 2011). Salah satu kultur sel fibroblas yang sering digunakan dalam penelitian yaitu sel fibroblas NIH3T3.

Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, penulis akan meneliti efek ekstrak etanol kulit manggis terhadap kultur sel fibroblas NIH3T3. Sebagai pembanding, akan digunakan doksorubisin yaitu suatu obat anti kanker berspektrum luas.

1.2. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka identifikasi masalah penelitian ini adalah:

- Apakah ekstrak etanol kulit manggis berefek toksik terhadap kultur sel fibroblas NIH3T3.

1.3. Maksud dan Tujuan

Maksud dan tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak etanol kulit manggis bersifat toksik terhadap kultur sel fibroblas NIH3T3.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Menambah wawasan akademis ilmu pengetahuan kedokteran, khususnya farmakologi herbal mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit manggis terhadap kultur sel fibroblas NIH3T3 dan memberikan informasi bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Untuk mendukung dan menerapkan pemanfaatan ekstrak etanol kulit manggis bagi masyarakat sebagai pengobatan alternatif yang aman dikonsumsi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Kulit buah manggis mengandung sejumlah besar senyawa biologis aktif, seperti xanton yang memiliki beberapa derivat seperti α-mangostin, β-mangostin, γ-mangostin, garcinone E, methoxy-β-mangostin. Senyawa xanton mempunyai kemampuan sebagai antioksidan, antibakteri, antifungi, antiinflamasi, bahkan dapat menjadi penghambat pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Xanton dan derivatnya terutama *α-mangostin* dan *β-mangostin* memiliki aktivitas anti-kanker, antara lain penangkalan siklus sel, menekan proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis dan diferensiasi, mengurangi peradangan, menghambat adesi, invasi dan metastasis sel kanker serta menghambat beberapa target molekul yang berperan dalam patogenesis kanker seperti *kinase*, *siklooksigenase*, *ribonukleotida*, *reduktase* dan DNA *polymerase*. Sedangkan γ-mangostin juga memiliki banyak manfaat dalam memberikan proteksi atau melakukan upaya pencegahan terhadap serangan penyakit dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Putri, 2015). Efek dari α-mangostin dan β-mangostin pada sel DLD-1 pada karsinoma kolon terbukti dapat menginduksi agar siklus sel tetap berada pada fase G1 dan γ-mangostin pun berpengaruh pada fase S dari siklus sel. Sehingga dengan terhambatnya siklus sel, proliferasi dari sel kanker pun akan dihambat (Shan *et al*, 2011).

Menurut penelitian Jung et al tahun 2006, xanton terutama α-mangostin, γ-mangostin, gartanin, dan garcinone E yang terdapat pada kulit manggis memiliki efek antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas seperti $ONOO^-$ yang berikatan dengan *nitric oxide* (NO^-), sehingga dapat mencegah proses degenerasi

sel pada dosis IC_{50} > 30 µM. Chomnawang *et al* (2007) juga menegaskan bahwa ekstrak etanol kulit manggis dapat mengurangi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh sel *Polymorphonuclear leucocytes* (Chaverri *et al*, 2008).

Penelitian lain mengenai aktivitas antioksidan kulit buah manggis menyebutkan bahwa kulit manggis dapat mempercepat proses pemulihan sel dengan mempercepat proses proliferasi fibroblas (Maulina & Sugihartini, 2015).

Seperti pada penelitian Sampath *et al* (2007) yang menyebutkan bahwa α-mangostin memiliki efek antioksidan pada *lipid peroxidation* dalam porses terjadinya myokard infark. Serta penelitian Chin *et al* (2008) yang menyebutkan bahwa γ-mangostin juga memiliki efek antioksidan yang dapat mencegah kerusakan sel dengan mengikat radikal bebas, serta membuktikan α-mangostin dan γ-mangostin dapat menghambat produksi prostaglandin pada proses inflamasi (Chaverri *et al*, 2008).

Pada penelitian ini akan digunakan doksorubisin, suatu obat anti kanker yang sering digunakan untuk terapi bermacam-macam kanker, mekanisme kerja doksorubisin pada sel kanker yaitu dengan menghambat atau menginhibisi perkembangan sel kanker. Doksorubisin bekerja dengan memblok enzim topoisomnerase-2 yang dibutuhkan sel kanker untuk tumbuh dan berkembang (Cancer Research UK Team, 2015).

Fibroblas merupakan sel dominan dalam jaringan ikat. Fibroblas adalah sel gepeng dengan inti lonjong sedikit kromatin, dan satu atau dua nukleolus. Sel ini sangat aktif dengan sitoplasma bercabang yang tidak teratur, dan menyintesis serat kolagen, serat retikular, dan serat elastik serta karbohidrat misalnya glikosaminoglikan, proteoglikan, dan glikoprotein matriks ekstraselular (Eroschenko, 2010).

Kultur sel fibroblas NIH3T3 merupakan kultur sel fibroblas yang berasal dari embrio tikus putih galur Swiss Webster yang telah menjadi standar untuk sel fibroblas dan dikembangkan oleh *National Institute of Health*. Menurut *National Human Genome Research Institue*, sel ini banyak digunakan dalam berbagai penelitian karena secara genetika, karakteristik biologis dan banyak kondisi manusia yang dapat direplikasikan pada tikus (Lahirin, 2011).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol kulit manggis tidak bersifat toksik terhadap kultur sel fibroblas NIH3T3.