

BABI**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang Permasalahan**

Senyawa *2-Methoxyethanol* sering digunakan sebagai bahan dasar plastik yaitu sebagai bahan pelentur (*plasticizer*). Diketahui bahwa senyawa *2-Methoxyethanol* sering menjadi polutan lingkungan sedangkan pada hewan coba bersifat toksik dan teratogenik. Senyawa ini juga digunakan pada industri rumah tangga terutama yang berbahan plastik dan sebagai pelarut organik yaitu pelarut untuk selulose asetat, resin (bagian dari industri elektronik) dan juga digunakan untuk mempercepat pengeringan pada minyak, cat, pengecatan kayu, bahan campuran lem, kosmetik, parfum, pasta gigi, dan sabun cair (Ritter *et al.*, 2014; Anonimus, 2000). Luasnya penggunaan *2-Methoxyethanol* dalam kehidupan mengakibatkan mudahnya manusia dan hewan terkontaminasi senyawa ini. Senyawa *2-Methoxyethanol* dapat masuk ke dalam tubuh melalui pernapasan, terserap melalui kulit, melalui sistem digestivus (Johnson, 2012) dan terkontaminasi dalam makanan atau minuman (Hayati *et al.*, 2014).

Senyawa *2-Methoxyethanol* berubah menjadi *2-Metoksiasetaldehid* jika sudah dimetabolisme dengan katalisator beberapa enzim yang terdapat pada hepatosit yaitu *alkohol dehidrogenase* (ADH) dan ALDH. Senyawa *2-Metoksiasetic acid* dan *2-Metoksiasetaldehid* diketahui bersifat toksik. Senyawa *2-Metoksiasetaldehid* bersifat toksik terhadap hepar dan testis (Moslen *et al.*, 2007) dan senyawa *2-Metoksiasetaldehid* di dalam hepatosit dapat memicu

terbentuknya radikal bebas, sehingga dapat mengoksidasi lipid membran, menyebabkan fluiditas membran menurun dan meningkatkan permeabilitas membran sel (Darsulin, 2005). Radikal bebas di dalam tubuh dihasilkan pada respirasi sel di mitokondria melalui proses fosforilasi oksidatif. Pada proses fosforilasi oksidatif tersebut, dihasilkan energi dan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang merupakan radikal bebas yang bersifat oksidator. Tingginya kadar ROS dapat menyebabkan hilangnya integritas membran hepatosit. Membran plasma yang rusak oleh senyawa toksik dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Hasil akhir dari peroksidasi lipid adalah kerusakan integritas struktural dan nekrosis, dan radikal bebas reaktif juga dapat menghambat β -oksidasi asam lemak, menurunkan sekresi lipid seluler dan mengganggu aktivitas apparatus golgi sehingga mengakibatkan penghambatan VLDL dan terganggunya mekanisme kopling trigliserida pada hepatosit yang pada akhirnya akan menimbulkan perlemakan pada hepatosit. Membran plasma yang rusak juga dapat menyebabkan pembengkakan pada mitokondria berkaitan dengan perubahan osmoralitas Na^+ dan air yang masuk ke membran dalam mitokondria. Perubahan sel menyebabkan mitokondria tidak dapat melakukan fungsinya dalam produksi ATP dan fosforilasi oksidatif sehingga akan mengganggu pembentukan ATP untuk transport aktif akibatnya terjadi perubahan morfologi atau pembengkakan sel. Kerusakan hepatosit baik karena pembengkakan, perlemakan dan nekrosis pada hepatosit mampu dinetralisir dengan pemberian antioksidan, sehingga bisa mencegah terjadinya kerusakan atau jejas pada hepatosit.

Setelah mengalami jejas, hepatosit mengadakan regenerasi. Jika jejas yang terjadi hanya sedikit dan tidak fatal, regenerasi sel-sel secara menyeluruh bisa terjadi, akan tetapi jika terjadi kerusakan kronis regenerasi hanya terjadi sebagian dan menyebabkan penurunan fungsi hepar (Kelly *et al.*, 1984).

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tanaman yang kaya akan senyawa-senyawa dengan aktivitas farmakologi dan sangat prospektif sebagai bahan obat herbal. Berbagai macam penyakit mulai dari penyakit ringan sampai berat bisa diobati dengan terapi pericarp manggis. Manggis merupakan salah satu buah yang kaya berbagai sumber senyawa metabolit sekunder berupa komponen fenol, seperti xanthone, benzofenon, flavonoid (Purwaningsih *et al.*, 2007), tannin dan antosianin, namun hanya xanthone yang sering diinvestigasi (Adiputro *et al.*, 2003). Berdasarkan hasil skrining fitokimia pericarp manggis pada fraksi nonpolar terdapat senyawa antioksidan saponin, α -mangostin, dan triterpenoid sedangkan fraksi polar mengandung antioksidan yaitu senyawa flavonoid dan xanthone. Dengan demikian penggunaan fraksi nonpolar, semipolar dan polar pada penelitian ini bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa yang terkandung pada pericarp manggis sesuai dengan tingkat kepolaran masing-masing senyawa.

Senyawa yang diharapkan mampu mengurangi kerusakan hepatosit adalah senyawa-senyawa yang larut pada fraksi polar yaitu xanthone dan flavonoid. Karena khasiat utama xanthone adalah sebagai antioksidan (Purwaningsih *et al.*, 2007), yaitu sebagai pelindung sel pada proses oksidasi atau mencegah penuaan sel juga menangkal radikal bebas. Bahan aktif xanthone melindungi sel dan mengurangi kerusakan sel akibat radikal bebas (Iswari, 2011). Sejumlah

penelitian menyatakan bahwa xanthone juga dapat digunakan sebagai obat, yaitu sebagai antikanker (Moongkarndi *et al.*, 2004; Johnson *et al.*, 2012), antiinflamasi (Chonmawang *et al.*, 2007; Udani *et al.*, 2009; Adiputro *et al.*, 2013), anti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Dharmarathe *et al.*, 1996; Peres *et al.*, 1997), antibakteri (Suksamran *et al.*, 2006; Linuma and Tosa, 2008), antiaging, antialergi, menurunkan gula darah, mencegah kebutaan serta mencegah infeksi oleh virus dan jamur (Yoshikawa *et al.*, 2014; Morita *et al.*, 2008).

Kandungan xanthone paling banyak terdapat pada pericarp manggis, yaitu mencapai 107,76 mg/100 g pericarp manggis atau mencapai 17.000-20.000 *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC)/100 ons. *Oxygen radical absorbance capacity* xanthone pada pericarp manggis jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan *oxygen radical absorbance capacity* pada jeruk dan wortel yang hanya 2.400 ORAC dan 300 ORAC. *Oxygen radical absorbance capacity* merupakan kemampuan antioksidan dalam menetralkan radikal bebas (Iswari, 2011; Mardiana, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Moongkarndi *et al.* (2004) telah menunjukkan senyawa α -mangostin dan garsinon-E pada ekstrak pericarp manggis dalam dosis rendah (5 $\mu\text{g/mL}$) dan menengah (10–20 $\mu\text{g/mL}$) berfungsi sebagai antioksidan, namun pada dosis yang tinggi (40 $\mu\text{g/mL}$) menyebabkan apoptosis pada sel dikarenakan kedua senyawa tersebut mampu meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam sel. Wong (2013) menyatakan bahwa senyawa xanthone dalam dosis yang lebih tinggi juga dapat menyebabkan toksik pada tubuh hewan.

Berdasarkan kandungan zat-zat yang berpotensi sebagai sebagai obat tersebut maka dilakukan penelitian tentang pengaruh fraksi pericarp manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap histologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang terpapar *2-Methoxyethanol*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*?
2. Apakah pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi dosis berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*?

1.3 Asumsi Penelitian

Penelitian ini didasarkan pada asumsi bahwa pericarp manggis mengandung xanthone yang mampu menangkal radikal bebas yang disebabkan oleh oksidan kuat dari senyawa *2-Methoxyethanol*. Di dalam tubuh, senyawa 2-ME dimetabolisme dalam hepar menghasilkan *2-Metoksiasetaldehid* yang sangat toksik. Di dalam hepar mekanisme toksisitas *2-Metoksiasetaldehid* adalah melalui peningkatan permeabilitas membran sel. Keadaan ini mengakibatkan influks Ca^+ menjadi berlebih, sehingga mengganggu keseimbangan di dalam sitoplasma sel.

Hal ini dapat mempengaruhi kerusakan akut pada struktur penyusun sel dan fisiologi hepar, sehingga mengakibatkan adanya perubahan struktul hepatosit. Pemberian variasi tingkat kepolaran pericarp manggis dan dosis yang optimal dapat berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan struktur sel yang terpapar oleh oksidan kuat *2-Methoxyethanol*.

1.4 Hipotesis

1. **H₀**: Pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*
H₁: Pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran tidak berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*
2. **H₀**: Pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi dosis berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*
H₁: Pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi dosis tidak berpengaruh terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*

1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*
2. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi dosis terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang terpapar *2-Methoxyethanol*

1.6 Manfaat

Manfaat dilakukannya penelitian ini diharapkan agar dapat menambah informasi dan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran dan variasi dosis terhadap pemulihan kerusakan hepatosit mencit yang telah terpapar *2-Methoxyethanol*, dan juga mengetahui dosis dan fraksi apa yang optimal mengurangi jejas pada hepatosit setelah terpapar *2-Methoxyethanol* sehingga dapat dijadikan rujukan dan dikembangkan untuk penelitian selanjutnya. Hasil penelitian ini juga nantinya diharapkan agar bisa memberikan informasi mengenai manfaat senyawa antioksidan seperti xanthone yang terdapat di pericarp manggis terhadap regenerasi hepatosit.