

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia termasuk salah satu negara “*megadiversity*” yang kaya akan keanekaragaman hayati (Sjamsul dkk., 1995). Oleh karena itu Indonesia memiliki peluang yang potensial dalam pencarian sumber obat baru dari bahan alam. Sebagai negara tropis yang kaya sumber daya hayati, Indonesia memiliki sekitar 30.000 spesies tumbuhan dan kurang lebih 7.000 spesies diantaranya yang baru diketahui sebagai tanaman berkhasiat obat (Bintang, 2011).

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tumbuhan yang berasal dari daerah Asia Tenggara termasuk Indonesia, Malaysia, Thailand dan Myanmar. Hasil penelitian Iswari dkk. (2005) menunjukkan bahwa komponen seluruh buah manggis yang paling besar adalah kulitnya (pericarp), yakni 70-75%, sedangkan daging buahnya (pulp) hanya 10-15% dan bijinya (seed) 15-20%. Manggis merupakan tumbuhan fungsional karena sebagian besar dari tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan sebagai obat. Menurut Agoes (2010), kulit buah digunakan untuk mengobati sariawan, disentri, nyeri urat, sembelit dan juga untuk pewarna tekstil. Kulit batang digunakan untuk mengobati nyeri perut. Sedangkan akar digunakan untuk mengatasi siklus menstruasi yang tidak teratur. Selain itu penelitian terhadap buah manggis, kulit batang, daun maupun kulit buahnya dilaporkan memiliki khasiat antioksidan, antimalaria, antialergi, antitumor, antiviral, antibakteri, meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Chaverri, *et al.*,

2008), anti inflamasi (Chen *et al.*, 2008) dan anti jamur (Setiyani, 2010). Kemampuan dalam mengatasi berbagai macam penyakit tersebut dikarenakan adanya zat yang bersifat antioksidan dalam kulit buah manggis yaitu senyawa *xanthone* (Chaverri *et al.*, 2008). Kandungan *xanthone* tertinggi terdapat dalam kulit buah (pericarp) manggis, yakni 107,76 mg per 100 g kulit buah (Agoes, 2010). Berdasarkan penelitian, penggunaan pelarut yang berbeda pada fraksinasi dari bagian pericarp manggis dapat menarik atau mengikat kandungan bahan aktif yang berbeda sesuai dengan sifat pelarut yang digunakan. Berdasarkan skrining fitokimia dapat diketahui golongan senyawa pada hasil fraksinasi pericarp manggis menggunakan pelarut metanol (polar) meliputi senyawa flavonoida sebagai antioksidan dan antitumor (Ramamoorthy and Bono, 2007; Agrawal, 2011), tannin sebagai antimikroba (Min *et al.*, 2008), saponin sebagai antifungi (Barile *et al.*, 2007), triterpenoid sebagai antiinflamasi (Wu *et al.*, 2011), alkaloid dan *xanthone* sebagai antioksidan. Hasil fraksinasi pericarp manggis dengan pelarut n-heksan (non polar) mengandung golongan senyawa yang meliputi senyawa saponin yang memiliki gugus steroid sebagai gugus non polar, triterpenoid serta juga ditemukan senyawa α -mangostin (Taufik dkk., 2010). Pada hasil fraksi semi polar yang menggunakan pelarut etil asetat mampu melarutkan senyawa-senyawa yang memiliki rentang polaritas lebar dari non polar hingga polar seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, polifenol dan triterpenoid (Putri dkk., 2013).

Antioksidan merupakan zat yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi. Zat ini secara nyata mampu memperlambat atau menghambat

oksidasi zat yang mudah teroksidasi meskipun dalam konsentrasi rendah. Antioksidan juga didefinisikan sebagai senyawa yang melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas oksigen reaktif. Radikal bebas ini dapat berasal dari metabolisme tubuh maupun faktor eksternal lainnya. Radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya. Senyawa ROS juga dideskripsikan sebagai oksidan yaitu molekul yang bersifat labil dan sangat reaktif (Hayati, 2011). Kadar ROS yang rendah berperan untuk merangsang kapasitas spermatozoa termasuk hiperaktivasi, reksi akrosom, dan penggabungan dengan oosit (Aitken, 2000; Agarwal and Saleh, 2002). Sedangkan pada kadar tinggi, ROS berpotensi menimbulkan efek toksik, sehingga dapat berpengaruh pada kualitas dan fungsi spermatozoa. Stres oksidasi yang menyebabkan oksidan lebih tinggi daripada kadar antioksidannya dapat menyebabkan efek patologis. Kadar ROS tersebut dipengaruhi oleh perubahan lingkungan mikro dan makro spermatozoa. Perubahan lingkungan tersebut diantaranya disebabkan oleh pengaruh suhu, pH, bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain (Hayati, 2011).

Salah satu bahan kimia yang bersifat toksik tersebut adalah 2-*Methoxyetanol* (2-ME). Senyawa 2-ME banyak digunakan sebagai bahan pelarut organik dalam pembuatan produk-produk industri seperti pelarut cat, pelarut selulosa asetat, resin, furnis, cat kuku, dan pewarna kayu. Beberapa senyawa dari 2-ME juga digunakan sebagai fiksatif parfum dan pembuatan fotografi film. Senyawa 2-ME merupakan salah satu hasil metabolit dari *dimethoxyethylphthalate* (DMEP). Senyawa DMEP ini merupakan salah satu kelompok dari *phthalic acid*

ester (PAEs) yang banyak digunakan sebagai plasticizer dalam pembuatan plastik (Moslen *et al.*, 1995). Dalam kehidupan sehari-hari plastik sangat banyak digunakan untuk kepentingan manusia, misalnya untuk peralatan rumah tangga, bahan pengemas, pipa air, barang mainan anak-anak, dan berbagai peralatan kedokteran atau kesehatan. Selain bermanfaat bagi kepentingan manusia, plastik juga dapat menimbulkan dampak negatif seperti mencemari lingkungan air, udara dan tanah yang disebabkan karena plastik lambat mengalami degradasi. Selain itu plastik juga dapat membahayakan kesehatan manusia. Hal ini dapat terjadi karena ikatan PAEs dengan matriks polimer plastik tidak stabil sehingga dapat luruh oleh pelarut organik, dan dapat masuk ke dalam tubuh hewan dan manusia lalu menyebar ke dalam berbagai organ tubuh. Senyawa ini masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman yang dikonsumsi dan telah terkontaminasi atau terserap oleh kulit saat terjadi kontak langsung (Butterworth *et al.*, 1995; Berndtson and Foote, 1997). Di dalam tubuh, 2-ME dioksidasi oleh *alkohol dehidrogenase* menjadi *2-methoxyacetaldehyde* (MALD) yang kemudian dimetabolisme lebih lanjut menjadi *2-methoxyacetic acid* (MAA) yang bersifat toksik oleh *aldehyde dehidrogenase* (Moslen *et al.*, 1995). Senyawa DMEP dan turunannya merupakan toksikan pada organ reproduksi terutama pada hewan jantan, dengan testis sebagai sasaran utamanya (Butterworth *et al.*, 1995; Berndtson and Foote, 1997).

Testis merupakan tempat spermatogenesis berlangsung. Proses spermatogenesis ini sangat erat kaitannya dengan ketidaksuburan atau infertilitas pada organ reproduksi jantan. Hal ini dikarenakan testis merupakan organ

reproduksi primer pada hewan jantan karena memiliki fungsi utama sebagai penghasil gamet jantan (spermatozoa) dan hormon seks jantan (androgen) (Bearden and Fuquay, 1992). Adanya gangguan pada organ reproduksi ini akibat adanya zat kimia yang secara tidak langsung akan mempengaruhi proses spermatogenesis. Spermatogenesis merupakan proses perkembangan sel spermatogonia menjadi sel spermatozoa matang. Pada mamalia, proses ini terjadi di dalam tubulus seminiferus (Costanzo, 2006). Pemberian 2-ME pada mencit jantan dapat menyebabkan kerusakan tubulus seminiferus, yaitu adanya penurunan jumlah spermatogonium, spermatisit primer, spermatid oval dan ukuran diameter serta tebal epitel tubulus seminiferus (Hayati dkk., 2004).

Efek merugikan yang ditimbulkan dari penggunaan 2-ME dapat diminimalkan dengan pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis yang mengandung bahan aktif berbeda yang diharapkan dapat mengurangi efek radikal bebas. Selain itu, penggunaan variasi dosis juga berpengaruh terhadap pemulihan akibat paparan dari senyawa 2-ME. Hal ini berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Hayati dkk. (2014) sebelumnya yang menunjukkan penggunaan *crude* ekstrak pericarp manggis mampu memulihkan spermatogenesis dan kualitas spermatozoa mencit (*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME. Pada penelitian tersebut pemberian *crude* ekstrak pericarp manggis pada dosis 25 dan 50 mg/kg bb mampu memulihkan jumlah sel spermatogenik dan kualitas spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME. Sedangkan pada dosis tinggi yaitu 100 mg/kg bb dapat menurunkan jumlah sel spermatogenik dan kualitas spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME. Berdasarkan penelitian tersebut, maka

dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui potensi fraksi pericarp manggis dengan dosis yang berbeda dalam memulihkan jumlah sel spermatogenik mencit menggunakan pelarut dengan kepolaran yang berbeda.

Mengingat pentingnya peran testis pada individu jantan dalam proses fertilisasi, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam beberapa variasi dosis dalam memulihkan jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatosit dan spermatid oval) dan ukuran (diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus) mencit (*Mus musculus*) yang rusak akibat paparan senyawa 2-ME. Kandungan bahan aktif yang berbeda dari masing-masing fraksi pericarp manggis diharapkan dapat memiliki pengaruh yang berbeda sehingga dapat diketahui jenis kelompok fraksi dengan dosis optimal dan kepolaran tertentu yang paling berperan dalam memulihkan jumlah sel spermatogenik dan ukuran tubulus seminiferus mencit (*Mus musculus*) yang rusak akibat paparan senyawa 2-ME.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis berpengaruh terhadap jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatosit, dan spermatid oval) mencit (*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME?
2. Apakah pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis berpengaruh terhadap

ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus mencit (*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME?

1.3 Asumsi Penelitian

Pericarp manggis mengandung senyawa *xanthone* yang berfungsi sebagai antioksidan dan merupakan zat yang mampu melindungi sel dari efek berbahaya radikal bebas oksigen reaktif yang disebabkan oleh oksidan kuat yang berasal dari senyawa 2-ME. Paparan jangka panjang dari 2-ME tersebut dapat mengakibatkan gangguan pada testis dan berpengaruh pada spermatogenesis. Spermatogenesis merupakan proses perkembangan sel spermatogonia menjadi sel spermatozoa matang. Penggunaan fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis memiliki kandungan bahan aktif terlarut yang berbeda sesuai dengan sifat pelarut yang digunakan. Perbedaan kandungan bahan aktif tiap fraksi ini akan menimbulkan pengaruh yang berbeda pula pada spermatogenesis. Sehingga diharapkan dengan pemberian fraksi pericarp manggis dengan dosis yang optimal dan penggunaan pelarut dengan kepolaran tertentu dapat memperbaiki jumlah sel spermatogenik dan ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus mencit (*Mus musculus*) yang mengalami kerusakan akibat paparan oksidan kuat senyawa 2-ME.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis kerja

1. Jika pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis berpengaruh terhadap jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatisit, dan spermatid oval) mencit

(*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME, maka terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

2. Jika pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis berpengaruh terhadap ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus mencit (*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME, maka terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

1.4.2 Hipotesis statistik

1. H_0 : Tidak ada pengaruh pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis terhadap jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatosit, dan spermatid oval) mencit yang terpapar 2-ME.
 H_1 : Ada pengaruh pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis terhadap jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatosit, dan spermatid oval) mencit yang terpapar 2-ME.
2. H_0 : Tidak ada pengaruh pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis terhadap ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus mencit yang terpapar 2-ME.
 H_1 : Ada pengaruh pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis terhadap

ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus mencit yang terpapar 2-ME.

1.5 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui adanya pengaruh pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis terhadap jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatisit, dan spermatid oval) mencit (*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME.
2. Mengetahui adanya pengaruh pemberian fraksi (non polar, semi polar dan polar) pericarp manggis dengan variasi kepolaran dan dosis terhadap ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus mencit (*Mus musculus*) yang terpapar 2-ME.

1.6 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang bermanfaat dan ilmiah tentang pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan dosis tertentu yang mengandung bahan aktif bersifat antioksidan yang berpengaruh terhadap histologi testis yaitu jumlah sel spermatogenik (spermatogonia, spermatisit, dan spermatid oval) dan ukuran (diameter dan tebal epitel) tubulus seminiferus. Sehingga dapat membantu mengurangi infertilitas pada pria akibat paparan bahan kimia toksik seperti 2-ME.