

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan tanaman buah berupa pohon yang banyak tumbuh secara alami pada hutan tropis di kawasan Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, Myanmar, Vietnam dan Kamboja (Hartanto, 2011). Tumbuhan manggis tersebar luas di Indonesia, baik di habitat alami maupun yang dibudidayakan. Tumbuhan ini dapat ditemukan sampai ketinggian 600 meter di atas permukaan laut dengan rentang suhu 20-30°C (Mardiana, 2011).

Secara umum, orang hanya mengonsumsi buahnya saja dan cenderung membuang kulit buah manggis tersebut. Kulit buah manggis telah dilaporkan mengandung senyawa golongan *xanthone*. *Xanthone* adalah senyawa fenolik lain yang tidak dapat diproduksi oleh tubuh manusia. Senyawa fenolik dapat berfungsi sebagai antioksidan yang menetralkan oksigen reaktif berbahaya, terutama radikal bebas (Zarena dan Udaya, 2009). Dari percobaan isolasi dan uji aktivitas diketahui senyawa aktifnya adalah alfa-mangostin, gamma-mangostin dan garsinon-E. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis dan senyawa aktifnya memiliki aktivitas farmakologi yaitu anti-alergi, anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-kanker, anti-mikroorganisme, anti-aterosklerosis, dan bahkan anti-HIV. Dari hasil suatu penelitian dilaporkan bahwa *xanthone* (1, 3, 6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on) hasil isolasi

dari kulit buah manggis mempunyai aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan (Hasyim, 2008).

Antioksidan merupakan zat yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi (Schuler, 1990). 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 memiliki sifat yang tidak stabil karena memiliki elektron yang tidak berpasangan dan mencari pasangan elektron dalam makromolekul biologi. Salah satu sumber radikal bebas atau oksigen yang reaktif (ROS, *Reactive Oxygen Species*) yang tidak akan lepas dari kehidupan sehari-hari adalah *2-methoxyethanol* (2-ME).

Senyawa 2-ME digunakan sebagai campuran bahan dalam industri seperti industri vernis, industri zat warna (cat kuku), dan campuran dalam pembuatan plastik. Apabila campuran tersebut berlebihan maka 2-ME tersebut akan menjadi bahan pencemar atau polutan yang mampu memasuki tubuh organisme dengan mudah terutama bagi para pekerja. Hal ini bisa disebabkan oleh kemampuan 2-ME berada di tubuh melalui sistem pernapasan, kulit, dan sistem pencernaan (Montagud, 2006).

Senyawa *2-methoxyethanol* (2-ME) merupakan hasil metabolit dari *dimethoxy ethylphthalate* (DMEP), DMEP merupakan salah satu turunan dari *phthalic acid ester* (PAEs) yang banyak digunakan sebagai bahan pelentur dalam pembuatan plastik. Jika senyawa DMEP masuk ke dalam tubuh maka akan

dihidrolisis menjadi 2-ME yang selanjutnya dioksidasi oleh alkohol dehidrogenase menjadi *2-methoxyacetaldehid* (MALD), kemudian di dalam hati diubah menjadi senyawa *methoxyacetic acid* (MAA) oleh aldehyd dehidrogenase. Senyawa 2-ME merupakan bahan toksik dan teratogenik. Studi laboratorium menunjukkan bahwa senyawa ini dapat menurunkan kualitas spermatozoa, meningkatkan terjadinya oligospermia sampai azospermia (Hayati, 2007). MAA akan masuk melalui membran sel dan dapat menyebabkan peroksidasi lipid yaitu reaksi oksidasi yang menguraikan lemak tidak jenuh menjadi aldehyd (MDA). Hasil peroksidasi lipid dengan kadar tinggi merupakan tanda toksisitas membran sel. Peroksidasi lipid pada sel dapat mempengaruhi integritas membran sel. (Hayati, 2011). Masuknya senyawa ini ke dalam tubuh akan segera direspon oleh hipotalamus. Hipotalamus akan merangsang hipofisis anterior untuk menekan jumlah sekresi FSH dan LH. Menurunnya jumlah FSH dan LH akan berakibat menurunnya sekresi testosteron oleh sel Leydig dan sekresi *Androgen Binding Protein* (ABP) oleh sel sertoli sehingga spermatogenesis akan terganggu. Adanya gangguan pada saat spermatogenesis dapat menimbulkan hambatan sintesis DNA sehingga menimbulkan perubahan struktur, fungsi dan fragmentasi DNA. DNA dari sel manusia yang sehat merupakan sumber pasangan elektron yang baik. Kondisi oksidasi dapat menyebabkan kerusakan protein dan DNA, kanker, penuaan, dan penyakit lainnya (Ozyurt *et al.*, 2005). Kelebihan produksi radikal bebas atau oksigen yang reaktif (ROS, *Reactive Oxygen Species*) dapat menyebabkan terjadinya fragmentasi DNA sehingga dapat menurunkan kualitas spermatozoa, dan ROS telah diketahui sebagai salah satu penyebab infertilitas.

Infertilitas merupakan salah satu masalah yang menjadi perhatian masyarakat Indonesia saat ini. Ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya infertilitas seperti gangguan hormon, infeksi, radiasi, obat-obatan atau bahan kimia. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi testis sebagai organ primer reproduksi pria dan menghambat fungsinya dalam proses spermatogenesis. Ada beberapa faktor lain yang menyebabkan infertilitas pada pria yaitu meliputi spermatogenesis abnormal yang terjadi karena perubahan struktur, fungsi dan fragmentasi DNA, kelainan anatomi, gangguan endokrin dan disfungsi seksual (Benson dan Pernoll, 2009).

Berdasarkan penelitian Hayati *et al.*, (2014), penggunaan ekstrak pericarp (kulit) manggis mampu memulihkan spermatogenesis dan kualitas spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME. Ekstrak pericarp manggis pada dosis 25 dan 50 mg/kg BB mampu meningkatkan jumlah sel spermatogenik dan kualitas spermatozoa. Sedangkan pada dosis tinggi yaitu 100 mg/kg BB dapat menurunkan jumlah sel spermatogenik dan kualitas spermatozoa. Mengingat pentingnya kualitas spermatozoa yang dimiliki oleh setiap individu jantan untuk dapat melakukan fertilisasi, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pericarp manggis dalam beberapa variasi dosis untuk menurunkan jumlah fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang terpapar oksidan senyawa 2-ME. Berdasarkan penelitian sebelumnya, maka dilakukan penelitian lanjutan dengan fraksinasi pericarp manggis untuk menarik senyawa-senyawa aktif dalam pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran (nonpolar, semipolar dan polar). Pemilihan pelarut umumnya menggunakan prinsip *like dissolves like*,

dimana senyawa nonpolar akan larut dalam pelarut nonpolar, senyawa semipolar akan larut pada pelarut semipolar sedangkan senyawa yang polar akan larut pada pelarut polar. Pemilihan pelarut akan mempengaruhi hasil kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam fraksi. Penggunaan fraksi pada penelitian ini untuk mengetahui antioksidan pada tingkat kepolaran manakah yang efektif dan berpotensi meningkatkan kualitas spermatozoa.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran dan dosis berpengaruh terhadap fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME?
2. Pada tingkat kepolaran dan dosis berapakah pemberian fraksi pericarp manggis yang optimal untuk menurunkan fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME?

1.3 Asumsi Penelitian

Pericarp manggis mengandung senyawa *xanthone* pada dosis yang optimal dapat berfungsi sebagai antioksidan dan dapat menangkap radikal bebas yang disebabkan oleh oksidan dari senyawa 2-ME. Paparan jangka panjang dari senyawa 2-ME dapat mengakibatkan gangguan fungsi testis dalam spermatogenesis. Pada proses pembelahan sel saat spermatogenesis, khususnya saat fase S (sintesis) merupakan tahap terbentuknya (replikasi dan transkripsi) DNA. Adanya gangguan pada saat spermatogenesis dapat menimbulkan hambatan sintesis dan terjadinya fragmentasi DNA, sehingga menimbulkan perubahan struktur dan fungsinya. Dengan demikian pemberian fraksi pericarp manggis

dengan dosis yang optimal dapat menurunkan terjadinya fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang mengalami kerusakan akibat paparan oksidan dari senyawa 2-ME.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis kerja

Pemberian fraksi pericarp manggis dengan tingkat kepolaran dan dosis yang optimal dapat menurunkan jumlah fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang terpapar oksidan kuat senyawa *2-methoxyethanol*.

1.4.2 Hipotesis statistik

H₀1 : Tidak ada pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran dan dosis terhadap fragmentasi DNA spermatozoa mencit.

Ha1 : Ada pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran dan dosis terhadap fragmentasi DNA spermatozoa mencit.

1.5 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi pericarp manggis dengan variasi tingkat kepolaran dan dosis terhadap fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME.
2. Mengetahui jenis tingkat kepolaran dan dosis yang optimal fraksi pericarp manggis terhadap penurunan jumlah fragmentasi DNA spermatozoa mencit setelah terpapar 2-ME.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian variasi kepolaran dan dosis fraksi pericarp manggis terhadap fragmentasi DNA spermatozoa yang terpapar oksidan kuat 2-ME. Dengan demikian dapat diketahui jenis fraksi dan dosis yang berpengaruh untuk menurunkan fragmentasi DNA spermatozoa mencit yang terpapar 2-ME.

1.6.2 Manfaat terapan

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah tentang kemampuan fraksi pericarp manggis yang berperan sebagai antioksidan alami terhadap fragmentasi DNA spermatozoa yang terpapar oksidan kuat 2-ME oleh lingkungan, dengan demikian diharapkan dapat membantu mengurangi tingkat infertilitas pada pria akibat paparan bahan toksik oleh lingkungan yang dapat merusak kualitas spermatozoa.