

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ikan Zebra (*Danio rerio*)

2.1.1. Definisi

Ikan zebra (*Danio rerio*) adalah ikan air tawar tropis dengan famili Cyprinidae, ordo Cypriniformes. Ikan zebra berasal dari wilayah Himalaya dan biasa dibiakkan di aquarium. Ikan zebra ini juga merupakan model organisme vertebrata penting dalam penelitian ilmiah (Froese *et al*, 2011). Hal ini terutama pada kemampuan regeneratifnya (Goldshmit *et al*, 2012) dan telah dimodifikasi oleh peneliti untuk menghasilkan beberapa strain transgenik (Houyan, *et al*, 2007; White, *et al*, 2008). Ikan zebra secara biologis memiliki kemiripan dengan manusia sekitar 70% (Howe *et al*, 2013).



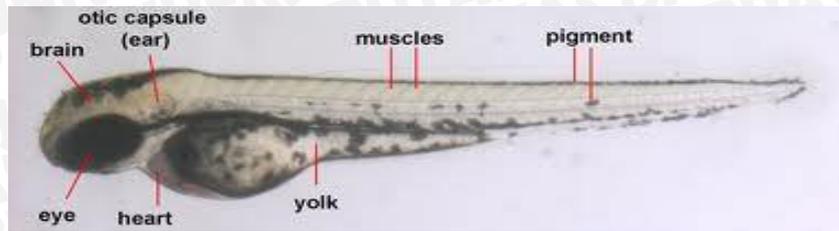
Kingdom: Animalia
Phylum: Chordata
Class: Actinopterygii
Order: Cypriniformes
Family: Cyprinidae
Genus: *Danio*
Species: *D. rerio*

Gambar 2.1. Ikan Zebra Dewasa (Z-FIN, 2013)

Nomenklatur dari embrio ikan zebra adalah 0-72 jam pasca fertilisasi / *hour post fertilization* (hpf), larva awal adalah 72 hpf sampai 13 hari pasca fertilisasi / *day post fertilization* (dpf), pertengahan larva 14-29 dpf, remaja 30 dpf dan seekor ikan zebra dewasa yang matang secara seksual dari usia 3 atau 4 bulan. (Fleming, 2007).

2.1.2. Biologi Ikan Zebra

Ikan zebra memiliki morfologi anatomi tubuh yang dapat diamati dalam penelitian.



Gambar 2.2. Anatomi Tubuh Embrio Ikan zebra (Fleming, 2007)

Identifikasi jenis kelamin ikan zebra merupakan hal yang sangat penting untuk dapat menghasilkan telur di dalam akuarium. Berikut adalah ciri yang dapat membedakan ikan zebra jantan atau betina :

Tabel 2.1. Karakteristik Ikan Zebra Jantan dan Betina (Schilling, 2002)

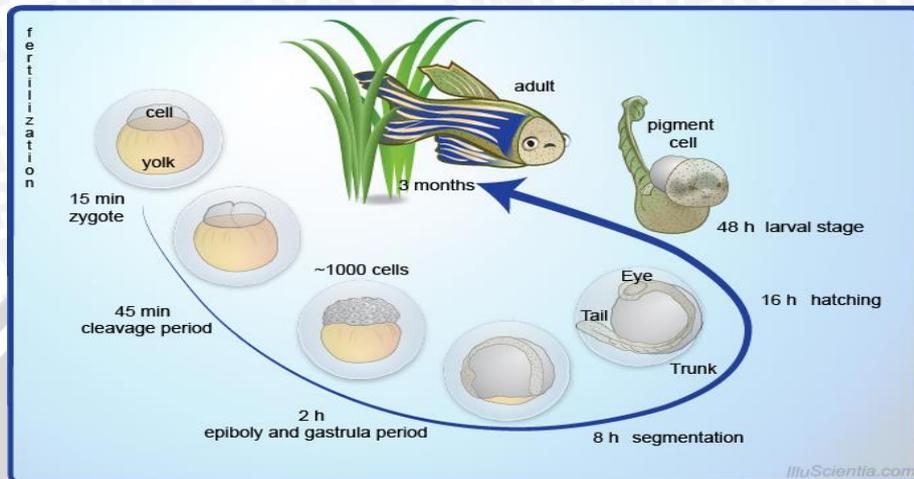
Ikan Zebra Jantan	Ikan Zebra Betina
Tubuhnya lebih gelap	Tubuhnya lebih terang
Garis tubuhnya lebih kuning atau cokelat	Tidak spesifik
Permukaannya bagian ventral datar dan lebih langsing	Permukaan bagian ventral lebih besar dan bulat
Terdapat warna kuning gelap di bawah sirip	Tidak terdapat warna kuning gelap di bawah sirip



Gambar 2.3. Ikan Zebra Betina (kanan) dan Jantan (kiri) (Schilling, 2002)

Perkiraan waktu regenerasi untuk *Danio rerio* adalah tiga sampai empat bulan. Minimal satu ekor ikan jantan harus ada di dalam akuarium agar pembuahan dapat terjadi. Betina bertelur pada interval dua sampai tiga hari, meletakkan ratusan telur setiap harinya. Setelah dibuahi,

perkembangan embrio pun dimulai. Telur dibuahi segera menjadi transparan (Spence *et al*, 2007). Diagram yang menunjukkan siklus hidup dari ikan zebra dari pembuahan sampai dewasa .



Gambar 2.4 Siklus Hidup Ikan zebra (Spence *et al*. 2007)

Embrio ikan zebra berkembang sangat cepat. Seperti yang ditampilkan pada gambar 2.4, sejak pembuahan telur akan berubah menjadi bentuk zigot dalam 15 menit, telur akan terus membelah dalam 45 menit pertama akan menjadi morula. Dua jam setelah fertilisasi, telur memasuki fase gastrula. 6 jam berikutnya dimulailah prekursor untuk semua organ utama muncul dalam waktu 36 jam dari fertilisasi dan penetasan berlangsung 12-36 jam kemudian, tergantung pada kondisi internal embrio dan suhu eksternal, yang idealnya 28,5°C (83,3°F). Berenang dan perilaku makan dimulai sekitar 36 jam kemudian. Untuk menstimulasi ikan untuk bertelur dapat menggunakan tangki ikan dengan dasar yang berlubang agar telur dapat jatuh. Teknik ini paling efektif di pagi hari, mengingat bahwa ovulasi dan pembuahan yang ditingkatkan oleh cahaya. Kehadiran tanaman, bahkan tanaman plastic juga mendorong terjadinya pembuahan telur ikan zebra (Spence *et al*, 2007; Dockser, 2012).

Salah satu indikator suatu makhluk hidup adalah dengan mendeteksi denyut jantungnya. Jika jantung makhluk hidup tidak berdenyut dapat dipastikan makhluk tersebut sudah mati oleh berbagai

macam penyebab yang berasal dari jantung maupun bukan. (Thaulow *et al*, 1991). Denyut jantung pada ikan zebra dapat dilihat biasanya pada umur 48-72 hpf dan dijadikan parameter suatu penelitian. Pada manusia, denyut jantung istirahat yang normal adalah antara 60 dan 90 denyut per menit. Dalam banyak model yang lebih tradisional denyut jantung sangat berbeda - misalnya denyut jantung tikus adalah 300-600 denyut per menit sedangkan denyut jantung ikan zebra normal sekitar 120-180 denyut per menit (Milan *et al*, 2006).

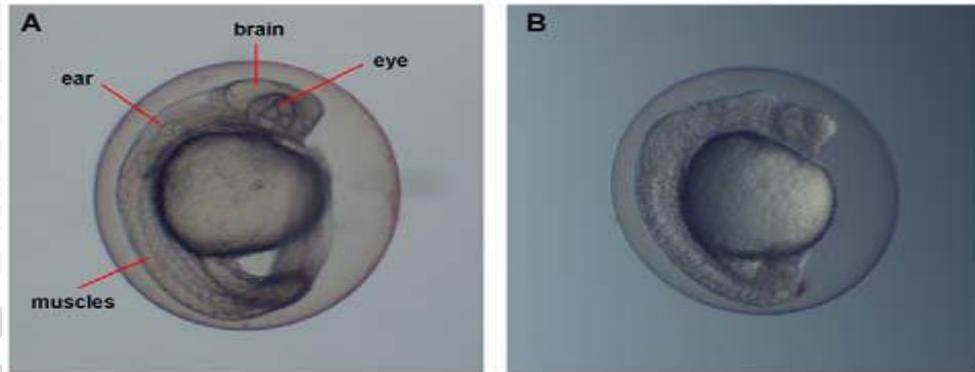
Cahaya dan suhu siklus adalah penyelaras paling penting dari ritme biologis di alam pada ikan zebra. Temperatur yang konstan (28°C) dan 14:10 terang-gelap (LD) siklus, ikan zebra bekerja paling aktif pada siang hari (*light*) dan menunjukkan jumlah aktivitas yang lebih tinggi pada suhu yang lebih hangat (López-Olmeda *et al*, 2006).

2.1.3. Ikan Zebra sebagai Binatang Model untuk Penelitian Biomedis

Penelitian ikan zebra telah menyebabkan kemajuan biologis dalam penelitian kanker, penyakit jantung, dan memajukan pemahaman pengetahuan tentang perkembangan organ. Ikan zebra telah digunakan untuk verifikasi gen kausal dalam gangguan distrofi otot dan juga untuk memahami evolusi dan pembentukan melanoma atau kanker kulit. Sebagian besar gen manusia memiliki *counterparts* di dalam diri ikan zebra, terutama gen yang berhubungan dengan penyakit manusia. Genom berkualitas tinggi ini merupakan bukti banyak ilmuwan yang bekerja menggunakan ikan zebra sebagai hewan coba dan akan memajukan penelitian biologi tahun-tahun yang akan datang (Howe *et al*, 2013).

Alasan ikan zebra digunakan untuk uji toksisitas karena sensitif, gen ikan zebra memiliki kesamaan sekitar 70% dari gen manusia (Howe *et al*, 2013). Larva ikan zebra pada 48 hpf organogenesis telah selesai dan banyak organ dapat divisualisasikan menggunakan mikroskop sederhana. Daerah non-pigmented dari larva transparan, maka ikan zebra juga dapat

diobservasi pada daerah otak, detak jantung, dan aliran darah sepanjang aorta.



Gambar 2.5 Embrio Ikan Zebra 18 hpf (A) Normal (B) Embrio yang Malformasi Mata, Telinga, Otak, dan Ototnya (Fleming, 2007)

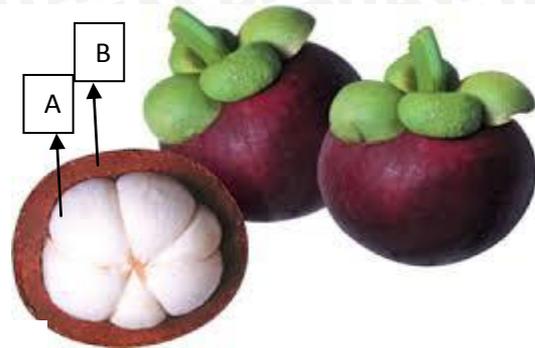
Ikan zebra biasanya digunakan untuk penilaian toksisitas embrio. Pada penelitian yang dilakukan oleh Fleming tahun 2007, membandingkan embrio ikan zebra yang diberi metil merkuri klorida 4-24 *hpf* dan embrio kontrol. Pada gambar 2.4. (A) embrio berkembang secara normal, dengan struktur mata, telinga, dan otak jelas. Sebaliknya, gambar 2.4. (B) adalah embrio yang diberi oleh metil merkuri klorida menunjukkan malformasi struktur kepala dan batang serta mengeruhnya korion telur. (Fleming, 2007).

2.2. Kulit Manggis

2.2.1. Klasifikasi Manggis

Manggis merupakan buah yang terkenal dengan sebutan “Ratu Buah” yang tumbuh dalam suhu hangat dan stabil biasanya pada iklim tropis, paparan suhu di bawah 0°C (32°F) untuk jangka waktu yang lama, umumnya akan membunuh tanaman dewasa.

Kerajaan: Plantae
Divisi: Magnoliophyta
Kelas: Magnoliopsida
Ordo: Malpighiales
Famili: Clusiaceae
Genus: *Garcinia*
Spesies: ***G. mangostana***



Gambar 2.6 Buah Manggis (A) adalah pulp dan (B) pericarp (<http://herbal.herobo.com>)

2.2.2. Biologi Manggis

Pohon mencapai tinggi 10-25 meter. Diameter batang 25-35 cm dan kulit batang biasanya berwarna coklat gelap atau hampir hitam, kasar dan cenderung mengelupas. Getah manggis berwarna kuning dan terdapat pada semua jaringan utama tanaman (Shabella, 2011). Daun manggis merupakan daun tunggal, lonjong, ujung runcing, pangkal tumpul, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang 20-25 cm, lebar 6-9 cm, tebal, tangkai silindris dan hijau (Hutapea, 1994).

Buah manggis berbentuk bulat atau agak pipih dengan diameter 3,5-8 cm. berat buah bervariasi sekitar 75-150 gram, tergantung pada umur pohon dan daerah geografisnya. Tebal kulit berkisar antara 0,8-1 cm berwarna keunguan dan biasanya mengandung getah berwarna kuning yang rasanya pahit. Buah manggis mengandung 5-7 segmen. Segmen-segmennya berukuran pada umumnya tidak sama dan biasanya mengandung 1-2 biji. Biji-biji besar berbentuk pipih berwarna ungu gelap atau coklat dengan panjang 2-2,5 cm, lebar 1,5-2,0 cm dan tebalnya antara 0,7-1,2 cm tertutup oleh serat lunak yang menyebar sampai ke dalam daging buah. Berat biji bervariasi antara 0,1-2,2 gram (Shabella, 2011)

Bunga manggis tunggal, berkelamin dua, di ketiak daun, tangkai silindris, panjang 1-2 cm, benang sari kuning, putik satu putih atau kuning. Akarnya tunggang dan berwarna putih kecokelatan (Hutapea, 1994).

Buah manggis muda, dimana tidak memerlukan pemupukan untuk tumbuh, pertama kali akan berwarna hijau pucat atau hampir putih. Saat buah membesar selama 2 hingga 3 bulan ke depan, warna kulitnya akan menjadi hijau gelap. Pada periode ini, pertumbuhan ukuran buah dapat meningkat hingga kulitnya berukuran 6-8 cm (2,4-3,1 inchi) dengan diameter luar, akan tetap keras hingga pematangan akhir tiba. Biji manggis tidak berasal dari fertilisasi dan diduga mempunyai keanekaragaman genetik sempit, sehingga diperkirakan manggis di alam hanya satu klon dan sifatnya sama dengan induknya. Kenyataan di lapang menunjukkan adanya keanekaragaman tanaman manggis yang mungkin disebabkan faktor lingkungan mau pun faktor genetik akibat mutasi alami sejalan dengan sejarah tanaman manggis yang telah berumur ribuan tahun (Sinaga, 2008)

2.2.3. Kandungan Bahan Aktif Buah Manggis

Kulit buah manggis mengandung senyawa xanthone yang meliputi mangostin, mangostenol, mangostinon A, mangostinon B, trapezifolixanton, tovophyllin B, alfa mangostin, beta mangostin, garcinon B, mangostanol, flavonoid epicatechin dan gartanin (Hartanto, 2011). Dari manggis, didapatkan substituen isoprenoid dari xanthone, yaitu mangostin, gamma mangostin, gartanin dan garcinone A, B, dan C (Ibid, 2009).

Kandungan *xanthone* dalam kulit buah manggis kurang lebih 123,97 mg/100ml, sedangkan pada daging buah hanya 4,55 mg/100ml (Suryanti, 2010). Umur simpan *xanthone* dapat mencapai 10 hari jika disimpan di tempat sejuk dan tidak terkena cahaya matahari langsung (Mardawati, 2008). Komposisi bagian buah yang dimakan per 100 g meliputi 79.2 g air; 0.5 g protein; 19.8 g karbohidrat; 0.3 g serat; 11 mg kalsium; 17 mg fosfor; 0.9 mg besi; 14 IU vitamin A, 66 n/mg vitamin C; 0,09 mg vitamin B1 (Thiamin); 0,06 mg vitamin B2 (Riboflavin) dan 0,1 mg vitamin B5 (Niasin) (Paramawati, 2007).

Tabel 2.2 Komposisi Nutrisi per 100 gram Buah Manggis (Paramawati, 2010)

Kandungan	Kadar
Kadar Air (%)	80,2 – 84,9
Energi (kal)	60 -63
Protein (g)	0,5 – 0,6
Lemak (g)	0,1 – 0,6
Karbohidrat(g)	14,3 -15,6
Serat (g)	5 – 5,1
Kalsium (mg)	0,01 – 8
Fosfor (mg)	0,02 -12
Besi (mg)	0,2 – 12
Vitamin B1 (mg)	0,03
Vitamin B2 (mg)	0,03
Vitamin B5/ niasin (mg)	0,03
Vitamin C (mg)	4,2

Tabel 2.3 Kandungan per 100 gram Kulit Buah Manggis Kering (Paramawati, 2010)

Komponen	% Berat Kering
Serat kasar	29.4
Pati	-
Tannin	1.1
Zat yang terlarut dalam isoheksana	4.5
Abu	4.5

Hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol 95% kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) positif mengandung senyawa golongan flavonoid, saponin, alkaloid, triterpenoid, tanin, dan polifenol (Dewi et.al, 2013).

2.2.3.1 Flavonoid

Flavonoid hampir terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk buah, akar, daun dan kulit luar batang. Manfaat flavonoid antara lain untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C,

antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Markham, 1988). Mekanisme daya tahan hidup embrio berhubungan dengan fungsi senyawa alkaloid, triterpenoid, saponin dan flavonoid dalam buah yang dapat menghambat daya makan embrio (antifedant). Cara kerja senyawa-senyawa tersebut adalah dengan bertindak sebagai *stomach poisoning* atau racun perut. Oleh karena itu, bila senyawa ini masuk ke dalam tubuh larva, sistem pencernaannya akan terganggu. Selain itu, senyawa ini menghambat reseptor perasa pada daerah mulut larva. Hal ini mengakibatkan larva gagal mendapatkan stimulus rasa sehingga tidak mampu mengenali makanannya. Akibatnya, larva mati karena tidak mendapatkan nutrisi (Nguyen, 1999). Golongan senyawa flavonoid juga dapat mendenaturasi protein yang menyebabkan aktivitas metabolisme sel bakteri berhenti, sehingga flavonoid juga dapat bertindak sebagai antimikroba. Hal ini juga berlaku bagi sel-sel yang memiliki membran protein yang dapat didenaturasi pula oleh senyawa flavonoid (Nguyen, 1999).

Senyawa flavonoid adalah senyawa yang mengandung 15 rantai karbon terdiri atas dua inti fenolat yang dihubungkan dengan tiga satuan karbon. Aglikon flavonoida adalah polifenol dan karena itu mempunyai sifat kimia senyawa fenol, yaitu bersifat agak asam sehingga dapat larut dalam basa. Akan tetapi, bila dibiarkan dalam larutan basa, dan di samping itu terdapat oksigen, banyak yang akan terurai. Karena mempunyai sejumlah gugus hidroksi, atau suatu gula, flavonoida merupakan senyawa polar, maka umumnya flavonoida cukup larut dalam pelarut polar seperti Etanol, Metanol, Butanol, Aseton, Dimetilsulfoksida, Dimetilformamida, air dan lain-lain. Menurut Robinson (1995), flavonoid dapat dikelompokkan berdasarkan keragaman pada rantai karbonnya yaitu :

1. Flavonol

Flavonol paling sering terdapat sebagai glikosida. Aglikon flavonol yang umum yaitu kamferol, kuersetin, dan mirisetin yang berkhasiat sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Flavonol lain yang terdapat di

alam bebas kebanyakan merupakan variasi struktur sederhana dari flavonol. Larutan flavonol dalam suasana basa dioksidasi oleh udara tetapi tidak begitu cepat (Robinson, 1995).

2. Flavon

Flavon berbeda dengan flavonol dimana pada flavon tidak terdapat gugusan 3-hidroksi. Flavon terdapat juga mempunyai jenis glikosida lebih sedikit daripada jenis glikosida pada flavonol. Flavon yang paling umum dijumpai adalah apigenin dan luteolin. Luteolin merupakan zat warna. Jenis yang paling umum adalah 7-glukosida dan terdapat juga flavon yang terikat pada gula melalui ikatan karbon. Flavon dianggap sebagai induk dalam nomenklatur kelompok senyawa flavonoid (Robinson, 1995).

3. Isoflavon

Isoflavon merupakan isomer flavon, tetapi jumlahnya sangat sedikit dan sebagai fitoaleksin yaitu senyawa pelindung yang terbentuk di dalam tumbuhan sebagai pertahanan terhadap penyakit. Isoflavon sukar dicirikan karena reaksinya tidak khas dengan pereaksi warna manapun. Beberapa isoflavon (misalnya daidzein) memberikan warna biru muda mengkilat dengan sinar UV bila diuapi amonia, tetapi kebanyakan yang lain tampak sebagai bercak lembayung yang pudar dengan amonia berubah menjadi coklat (Robinson, 1995).

4. Flavanon

Flavanon terdistribusi luas di alam. Flavanon terdapat di dalam kayu, daun dan bunga. Flavanon glikosida merupakan konstituen utama dari tanaman genus prenu dan buah jeruk; dua glikosida yang paling lazim adalah neringenin dan hesperitin, terdapat dalam buah anggur dan jeruk (Robinson, 1995).

5. Flavanonol

Senyawa ini berkhasiat sebagai antioksidan dan hanya terdapat sedikit sekali jika dibandingkan dengan flavonoid lain. Sebagian besar senyawa ini diabaikan karena konsentrasinya rendah dan tidak berwarna (Robinson, 1995).

6. Katekin

Katekin terdapat pada seluruh dunia tumbuhan, terutama pada tumbuhan berkayu. Senyawa ini mudah diperoleh dalam jumlah besar dari ekstrak kental *Uncaria gambir* dan daun teh kering yang mengandung kira-kira 30% senyawa ini. Katekin berkhasiat sebagai antioksidan (Robinson, 1995).

7. Leukoantosianidin

Leukoantosianidin merupakan senyawa tanpa warna, terutama terdapat pada tumbuhan berkayu. Senyawa ini jarang terdapat sebagai glikosida, contohnya melaksidin, apiferol (Robinson, 1995).

8. Antosianin

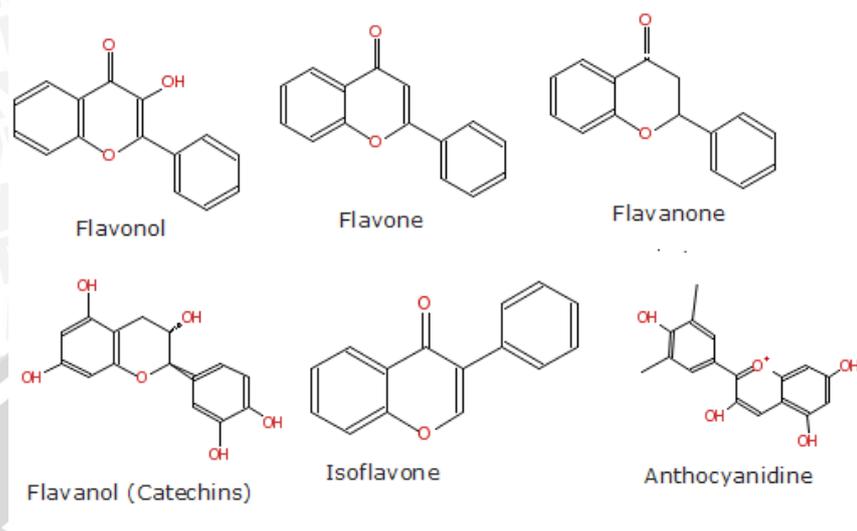
Antosianin merupakan pewarna yang paling penting dan paling tersebar luas dalam tumbuhan. Pigmen yang berwarna kuat dan larut dalam air ini adalah penyebab hampir semua warna merah jambu, merah marak, ungu, dan biru dalam daun, bunga, dan buah pada tumbuhan tinggi. Antosianin mempunyai ciri khas larut dalam air. Secara kimia semua antosianin merupakan turunan suatu struktur aromatik tunggal yaitu sianidin, dan semuanya terbentuk dari pigmen sianidin ini dengan penambahan atau pengurangan gugus hidroksil atau dengan metilasi atau glikosilasi (Robinson, 1995).

9. Khalkon

Khalkon adalah pigmen fenol kuning yang berwarna coklat kuat dengan sinar UV bila dikromatografi kertas. Aglikon flavon dapat dibedakan dari glikosidanya, karena hanya pigmen dalam bentuk glikosida yang dapat bergerak pada kromatografi kertas dalam pengembang air (Harborne, 1996).

10. Auron

Auron berupa pigmen kuning emas yang terdapat dalam bunga tertentu dan briofita. Dalam larutan basa senyawa ini berwarna merah mawar dan tampak pada kromatografi kertas berupa bercak kuning, dengan sinar ultraviolet warna kuning kuat berubah menjadi merah jingga bila diberi uap amonia (Robinson, 1995).



Gambar 2.7. Senyawa golongan Flavonoid (Robinson,1995)

2.2.3.2 Saponin

Saponin adalah suatu glikosida alamiah yang terikat dengan steroid atau triterpena. Saponin mempunyai aktifitas farmakologi yang cukup luas diantaranya meliputi: immunomodulator, anti tumor, anti inflamasi, antivirus, anti jamur, dapat membunuh kerang-kerangan, hipoglikemik, dan efek hypokholesterol. Saponin juga mempunyai sifat bermacam-macam, misalnya: terasa manis, ada yang pahit, dapat berbentuk buih, dapat menstabilkan emulsi, dapat menyebabkan hemolisis. Dalam pemakaiannya saponin bisa dipakai untuk banyak keperluan, misalnya dipakai untuk membuat minuman beralkohol, dalam industri pakaian, kosmetik, membuat obat-obatan, dan dipakai sebagai obat tradisional. Saponin mempunyai aktivitas biologi yang beragam. Aktivitas biologi ini dipengaruhi oleh kelas Aglycone, gugus polar pada Aglycone, macam karbohidrat yang terikat pada Aglycone, posisi terikatnya pada Aglycone, bahkan orientasi Saponin setelah mengikat membran sel juga ikut mempengaruhinya. Salah satu aktivitas Saponin adalah dapat menyebabkan sel darah merah pecah (lisis). Hal ini disebabkan karena Saponin dapat berikatan dengan kolesterol dari membran sel. Aktivitas ini berkurang jika aglycone dibuang. Aktivitas

hemolisis dari saponin tersebut jika berinteraksi dengan sel kuman, kuman akan pecah atau lisis. Oleh karena itu, saponin dapat digunakan sebagai antimikroba (Francis et.al 2002).

2.2.3.3 Tanin

Tanin merupakan senyawa lain yang terkandung dalam kulit buah manggis dan memiliki rasa sepat. Tanin terdiri dari berbagai asam folat, serta memiliki aktifitas antioksidan yang mampu menghambat tumor dan menghambat enzim seperti DNA topoisomerase, antidiare, hemostatik (penghenti perdarahan) dan anti hemoroid. Tanin mampu membentuk kompleks kuat dengan protein sehingga dapat menghambat penyerapan protein dalam pencernaan. Dengan kata lain bisa disebut anti-nutrisi. Oleh sebab itu, kadar tanin dalam produk-produk pangan patut diperhatikan dan diformulasikan secara cermat supaya kadarnya aman untuk pencernaan manusia. Senyawa tanin yang dikandung oleh ekstrak kulit manggis diduga mampu mengkerutkan dinding sel bakteri sehingga dapat mengganggu permeabilitas sel. Terganggunya permeabilitas sel bakteri menyebabkan sel tersebut tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhannya terhambat atau mati (Masduki, 1996; Cowan, 1999; Ajizah, 2004 dalam Maliana, 2013).

2.2.3.4 Mangostin

Mangostin adalah senyawa organik alami yang diisolasi dari pohon manggis (*Garcinia mangostana*). Ia berupa padatan berwarna kuning dengan struktur inti xanthone. Mangostin dan berbagai jenis xanthone dari pohon manggis ditemukan memiliki berbagai kegunaan antara lain antioksidan, anti-bakteri, anti-peradangan, dan antikanker. (Jung *et al*, 2006)

Senyawa mangostin memiliki beberapa macam yang diketahui adalah alfa-mangostin dan gamma-mangostin dalam ekstrak secara keseluruhan (Furukawa *et al*,1997). Kandungan yang diketahui paling banyak terdapat pada kulit manggis adalah alfa-mangostin yang

berkhasiat sebagai kardioprotektor (Sampath *et al*, 2007; Matsumoto *et al*, 2003). Kandungan lain yang masih tergolong mangostin adalah gamma-mangostin yang memiliki kegunaan dalam apoptosis sel kanker misalnya pada kolon, payudara, dll (Chang *et al*, 2012). Mangostin dapat pula dijadikan sebagai insektisida larvasida dengan mekanisme menghambat sterol carrier protein-2 yang secara fisiologis dalam tubuh larva maupun makhluk hidup lain digunakan untuk sirkulasi dan metabolisme lipid (Ryan, *et al*, 2010; Stolowich, *et al*, 2002) sehingga larva lama kelamaan akan mati atau menimbulkan kecacatan karena integritas lipid juga dihancurkan (Ryan, *et al*, 2010).

2.2.4. Mekanisme Toksik Manggis

Ekstrak kulit manggis memiliki khasiat sebagai antioksidan yang terkenal dapat menyembuhkan berbagai penyakit. Kandungan bahan aktif yang terdapat pada ekstrak kulit manggis memiliki efek sitotoksik yang jika digunakan dengan dosis yang benar maka akan memberikan efek yang baik terhadap tubuh. Pada penelitian mengenai efek sitotoksik dari 6 xanthone yang diisolasi dari kulit manggis, Alfa mangostin memiliki efek sitotoksik khususnya kepada sel-sel adenokarsinoma kolorektal (Nakagawa, *et al*, 2007). Kandungan mangostinone kulit manggis juga memiliki efek sitotoksik terhadap karsinoma epidermoid mulut, kanker payudara, dan kanker paru-paru sel kecil (Suksamrarn, *et al*, 2006; Laphookhieo, *et al*, 2006)

Ekstrak kulit manggis mengandung mangostin, flavonoid, tanin, dan saponin sebagai bahan aktif. Ekstrak kulit manggis akan menimbulkan efek toksik jika digunakan melebihi konsentrasi aman. Jika ekstrak kulit manggis dikonsumsi melebihi dosis yang aman, maka akan terjadi mekanisme sitotoksik yang berlebihan atau menjadi pro-oksidan yang dapat menyebabkan kerusakan sel normal begitu pula dengan kandungan flavonoid yang ada di dalamnya. Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak kulit manggis memiliki *rebound effect* yaitu semula flavonoid memiliki efek antioksidan namun karena penggunaan flavonoid

yang melebihi konsentrasi aman untuk dikonsumsi, maka efek dari flavonoid berubah menjadi pro-oksidan. Efek pro-oksidan dari flavonoid tersebut dapat merusak sel tubuh dari embrio ikan zebra dan dapat menyebabkan gangguan daya tahan hidup maupun defek pada embrio ikan zebra (Robinson, 1995; Nguyen, 1999). Flavonoid juga dapat mendenaturasi protein sehingga merusak integritas sel (Nguyen, 1999; Corrie, *et al*, 2008; Airley, 2009). Mangostin yang terkandung dalam kulit manggis memiliki efek inhibisi sterol carrier protein-2 yang berpengaruh pada distribusi dan metabolisme lipid yang berpengaruh pada integritas sel (Ryan, *et al.*, 2010). Tanin yang ada pada ekstrak kulit manggis dapat bertindak pula sebagai zat anti nutrisi karena Tanin mampu membentuk kompleks kuat dengan protein sehingga dapat menghambat penyerapan protein dalam pencernaan. Jika penyerapan protein terhambat, kebutuhan nutrisi embrio ikan zebra menjadi kurang terpenuhi. Sebagaimana diketahui bahwa protein merupakan zat yang berperan dalam proses pertumbuhan dan perkembangan embrio (Cowan, 1999; Masduki, 1996; Ajizah, 2004 dalam Maliana, 2013). Saponin juga dapat menjadi penyebab gangguan daya tahan hidup (*survival rate*) embrio ikan zebra karena saponin dapat menyebabkan hemolisis. Hemolisis yang berlangsung terus menerus akan menyebabkan kegagalan fungsi organ (Francis *et.al*, 2002). Embrio ikan zebra merupakan hewan yang sensitif terhadap lingkungan hidupnya, sehingga jika lingkungan hidupnya terganggu, embrio ikan zebra akan mengalami gangguan ionik yang berujung pada defisit dalam pertumbuhan dan perkembangannya. Hal yang memperantarai untuk terjadinya gangguan daya tahan hidup dan kecacatan, kemungkinan adanya mekanisme *complex-binding* dari bahan aktif, lalu mengakibatkan pertukaran ion yang terjadi antara embrio dan lingkungan mediumnya dikarenakan hiperosmosis yang terjadi dari lingkungan sekitar. Hal ini mengakibatkan reaksi peptidasi yang berujung pada ketidak seimbangan antara apoptosis dan proliferasi pada embrio ikan zebra (Petersen, *et al*, 1987).