

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Buah Manggis

2.1.1. Deskripsi Buah Manggis

Manggis adalah tanaman buah berupa pohon yang berasal dari hutan tropis di kawasan Asia Tenggara, yaitu di Malaysia atau Indonesia. Tanaman ini menyebar ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Sri Lanka, Malagasi, Karibia, Hawaii dan Australia Utara. Di Indonesia manggis disebut sebagai manggu (Jawa Barat), manggus (Lampung), manggusto (Sulawesi Utara) dan manggista (Sumatera Barat). Pusat penanaman pohon manggis adalah Kalimantan Timur, Kalimantan Tengah, Jawa Barat (Jasinga, Ciamis, Wanayasa), Sumatera Barat, Sumatera Utara, Riau, Jawa Timur dan Sulawesi Utara (Prihatman, 2000).

Manggis merupakan salah satu pohon hutan tropika yang berdaur panjang. Pohon yang ditanam dari biji baru akan berbunga pada umur 10-15 tahun, sedangkan pohon yang ditanam dari bibit sambungan dapat berbunga pada umur 5-7 tahun. Sistem perakarannya kurang baik sehingga sulit untuk tumbuh (Hernowo, 2011). Akar tanaman manggis sangat lemah dan mudah rusak. Manggis yang berumur 2 tahun banyak yang tidak mencapai tinggi lebih dari 15 cm (Syah, 2007).

Manggis merupakan tanaman tahunan yang hidupnya dapat mencapai puluhan tahun. Batangnya tumbuh tegak ke atas hingga mencapai ketinggian 25 meter atau lebih. Bentuk daun lonjong, dengan pangkal daun bulat atau tajam, serta ujung daun menyempit, ada yang runcing dan ada yang tumpul. Warna permukaan daun

bagian atas hijau dan berkilat sedangkan warna bawah hijau kekuningan. Panjang daun 12-23 cm dan mempunyai lebar 4,5-10 cm dan mempunyai tulang daun yang kuat (Direktorat Bina Produksi Hortikultura, 2000).

Buah manggis berbentuk bulat. Pada saat buah masih muda, warna kulit pada buah manggis adalah hijau sedangkan pada saat buah manggis sudah matang warnanya berubah menjadi ungu kemerahan. Di bagian ujung buah terdapat juring yang mempunyai bentuk seperti bintang, jumlah juring tersebut nantinya akan sama dengan jumlah segmen lapisan buah. Jumlah juring berkisar antara 5-8 buah. Warna daging buah putih bersih dan rasanya manis keasaman (Direktorat Bina Produksi Hortikultura, 2000).



Gambar 2.1. Buah Manggis



Gambar 2.2. Pohon Manggis

2.1.2. Taksonomi Buah Manggis

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyte

Sub-divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Guttiferales

Famili : Guttiferae

Genus : *Garcinia*

Spesies : *Garcinia mangostina* L. (Rukmana, 1995)

2.1.3. Manfaat dan Kandungan yang Ada Dalam Kulit Manggis

Kulit buah manggis dapat dijadikan sebagai bahan baku produk pangan. Selain sebagai bahan baku produk pangan, kulit buah manggis juga dapat dimanfaatkan untuk mengobati atau mencegah diare, disentri, dan sariawan. Kulit buah manggis bermanfaat bagi kesehatan karena mengandung senyawa fenol/polifenol. Senyawa fenol/polifenol mengandung berbagai macam senyawa seperti xanton, flavonoid, tanin dan antosianin (Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pasca Panen Penelitian, 2012; Dewi, 2013). Xanton berguna sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikrobal, antijamur, antivirus, antidiabetes, dan antikanker. Sifat antioksidannya melebihi vitamin E dan vitamin C (Iswari, 2007).

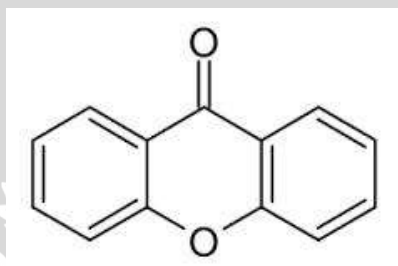
2.1.3.1. Fenol/Polifenol

Polifenol adalah kelompok antioksidan yang secara alami ada di dalam sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, minyak zaitun, dan minuman. Semua polifenol mampu menstabilkan radikal bebas dengan memberikan donor elektron yang relatif stabil. Mekanisme senyawa

polifenol sebagai antioksidan adalah dengan mendonorkan hidrogen dari gugus hidroksilnya (Miryanti, 2011).

2.1.3.2. Xanton

Xanton terdiri dari α mangostin dan γ mangostin yang dapat ditemukan di dalam kulit buah manggis (Doi, 2009; Jinsart, 1992). Senyawa antioksidan terkuat, yang terdapat dalam kulit manggis adalah senyawa xanton. Senyawa xanton merupakan substansi kimia alami yang dapat digolongkan dalam senyawa jenis fenol atau polifenol (Miryanti, 2011).



Gambar 2.3. Struktur senyawa xanton

α mangostin adalah senyawa yang berkhasiat dalam menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon dan dapat menggeblok reseptor histaminergik khususnya H1. Selain α mangostin, senyawa xanton juga mengandung γ mangostin yang juga memiliki banyak manfaat dalam memberikan proteksi atau melakukan upaya pencegahan terhadap serangan penyakit. γ mangostin memiliki sifat anti radang yang jauh lebih baik dibandingkan dengan obat-obat inflamasi yang selama ini beredar di pasaran (Yunitasari, 2011).

2.1.3.3. Tanin

Tanin dapat diperoleh dari hampir semua jenis tumbuhan hijau baik tumbuhan tingkat rendah maupun tingkat tinggi dengan kadar dan kualitas yang bervariasi. Tanin merupakan senyawa polifenol yang sangat

kompleks (Danarto, 2011). Tanin digunakan dalam industri zat warna untuk pewarna kationik dan juga dalam produksi tinta. Dalam industri makanan, tanin digunakan untuk memurnikan anggur, bir, dan buah. Dalam dunia kedokteran khususnya di Asia, tanin digunakan untuk penyembuhan alami. Tanin mengandung ekstrak tumbuhan yang digunakan sebagai astringents untuk pengobatan diare, pengobatan sakit perut dan sebagai antiinflamasi, antiseptik, antioksidan dan hemostatik farmasi (Saxena *et al*, 2013).

2.1.3.4. Antosianin

Antosianin merupakan kelompok pigmen yang berwarna merah sampai biru yang terdapat pada tanaman dan biasanya banyak ditemukan dalam bunga, sayuran maupun buah-buahan seperti manggis, stroberi rasberi, apel, dan lainnya. Dua puluh jenis senyawa antosianin telah ditemukan, tetapi hanya enam yang berperan penting dalam bahan pangan, yaitu pelargonidin, sianidin, delfinidin, peonidin, petunidin, dan malvidin. Senyawa-senyawa yang lain sangat jarang ditemukan (Yunitasari, 2011).

Antosianin juga memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang baik dan memiliki peranan yang cukup penting dalam mencegah beberapa penyakit seperti kanker, diabetes, kardiovaskuler, dan neuronal. Senyawa antosianin mempunyai beberapa kemampuan seperti antioksidan dan bermanfaat dalam mencegah penyakit neuronal, kardiovaskuler, kanker, dan diabetes (Yunitasari, 2011).

2.1.3.5. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah senyawa-senyawa polifenol yang memiliki 15 atom karbon (C6-C3-C6), terdiri dari dua cincin benzena yang

dihubungkan menjadi satu oleh rantai linier yang terdiri dari tiga atom karbon (Miryanti, 2011).

Flavonoid telah mendapatkan perhatian di bidang farmakologi karena flavonoid telah memiliki beberapa efek antara lain sebagai antimikroba, antiinflamasi serta antitumor; tetapi efek terbaik flavonoid adalah kemampuannya sebagai antioksidan yang kuat yang dapat melindungi tubuh manusia dari radikal bebas (Saxena *et al*, 2013).

2.1.4. Manfaat Xanton bagi Tubuh.

2.1.4.1. Antioksidan

Antioksidan mempunyai berbagai manfaat dalam tubuh manusia, diantaranya yaitu menetralkan radikal bebas yang masuk atau diproduksi dalam tubuh, mencegah penuaan organ tubuh, mencegah berbagai jenis penyakit, dan meningkatkan kekebalan tubuh manusia. Fungsi yang paling utama adalah untuk menetralkan radikal bebas (Paramawati, 2010).

2.1.4.2. Antiinflamasi

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Nakatani tahun 2002 dari Departemen Farmasi Universitas Tohoku, Jepang, menunjukkan bahwa pemberian 5 μg γ mangostin kepada 5 ekor tikus mampu menghentikan inflamasi dengan menghambat produksi *cyclooxygenase-2* (COX-2) penyebab inflamasi. γ mangostin mempunyai efek antiinflamasi yang lebih baik daripada obat antiinflamasi yang beredar di pasaran (Yatman, 2012).

2.1.4.3. Antibakteri

Sundaram *et al* (1983) menemukan bahwa bakteri *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* dan *Bacillus subtilis* sangat rentan terhadap xanton, sedangkan *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* dan *Escherichia coli* hanya cukup rentan terhadap xanton.

Berdasarkan penelitian lain yang telah dilakukan oleh Suksamran pada tahun 2003, kandungan α mangostin, β mangostin pada manggis mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang dikenal sebagai penyebab penyakit paru-paru.

2.1.4.4. Antijamur

Xanton juga memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas jamur. Sundaram *et al* (1983) menemukan jamur *Epidermophyton floccosum*, *Alternaria solani*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.* dan *Cunninghamella echinulata* sangat rentan terhadap xanton, sedangkan *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium sp.*, *Fusarium roseum* dan *Curvularia lunata* hanya cukup rentan terhadap xanton.

2.1.4.5. Antivirus

Penyakit virus merupakan suatu penyakit yang ditakuti oleh banyak masyarakat. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) adalah infeksi virus yang paling ditakuti karena belum ditemukan obatnya. HIV merupakan penyakit yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia. α mangostin yang terkandung dalam kulit manggis mampu menghambat siklus replikasi HIV yaitu dengan menghambat HIV-1 protease yang mempengaruhi pembelahan proteolitik (Vlietinck, 1998).

2.1.4.6. Antidiabetes

Penderita diabetes tipe 2 di Indonesia semakin meningkat. World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa Indonesia merupakan negara keempat dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa ada korelasi positif antara penyakit diabetes tipe 2 dengan antioksidan. Pasien diabetes mellitus akan menjadi lebih baik apabila mengkonsumsi antioksidan dalam jumlah

banyak. Meskipun mekanismenya belum jelas, tetapi mengingat xanton dalam kulit manggis kaya akan antioksidan, maka sangat wajar jika ekstrak kulit manggis mampu memperbaiki kondisi penderita diabetes tipe 2 (Yunitasari, 2011).

2.1.4.7. Antikanker

Penelitian Moongkarndi (2004) di *Mahindon University*, Thailand, menunjukkan bahwa *pericarp* buah manggis yang diekstrak dengan *Crude Methanolic Extract* (CME) efektif melawan *cell line* kanker payudara manusia (Yatman, 2012).

Beberapa penelitian lain juga telah membuktikan bahwa kandungan xanton dalam kulit buah manggis mampu berperan sebagai senyawa antikanker. Hasil penelitian Ho *et al* di Taiwan pada tahun 2002 menyimpulkan bahwa garcinone E pada ekstrak kulit manggis dapat mengatasi sel kanker hati, paru-paru, dan lambung.

Matsumoto *et al* (2003) mengatakan bahwa dari keenam senyawa tersebut, α mangostin merupakan senyawa yang paling kuat untuk melawan kanker. Hasil penelitian itu juga menunjukkan α mangostin mampu menghentikan pertumbuhan tumor dalam usus. Selain itu, α mangostin juga mampu menghambat pertumbuhan sel darah yang rusak pada kasus leukemia melalui induksi apoptosis.

2.2. Toksikokinetik

2.2.1. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses di mana bahan-bahan toksik melewati membran dan memasuki aliran darah. Tempat absorpsi terutama terjadi di saluran pencernaan, paru dan kulit, akan tetapi dapat juga terjadi di tempat lain misalnya di subkutan dan peritoneum melalui

cara yang spesifik. Para peneliti membedakan antara pemberian obat-obatan melalui parenteral atau sentral. Pemberian secara sentral yaitu dengan cara sublingual, oral dan rektal, sedangkan secara parenteral yaitu dengan cara intravena, intraperitoneal, intramuskular, dan lain-lain (Klassen, 2007).

Saluran pencernaan adalah tempat terpenting di mana senyawa toksik diserap. Menurut persamaan Henderson-Hasselbalch, asam organik lemah banyak didapati dalam bentuk tidak terionisasi (larut dalam lemak) di dalam lambung dan sebagian dalam bentuk terionisasi di dalam usus halus. Oleh karena itu, asam-asam organik lemah lebih banyak tersedia di lambung daripada di dalam usus halus. Sebaliknya, basa organik (kecuali basa organik yang sangat lemah) ada dalam bentuk terionisasi (tidak larut dalam lemak) di dalam lambung dan sebagian besar dalam bentuk tidak terionisasi di dalam usus halus (Klassen, 2007).

Jumlah senyawa toksik yang diserap secara aktif oleh saluran cerna hanya sedikit, sisanya masuk ke dalam tubuh melalui *simple diffusion*. Akan tetapi bila senyawa tersebut sangat toksik, maka walaupun hanya sejumlah kecil senyawa yang diserap akan menimbulkan efek sistemik yang serius. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan di saluran cerna adalah pH, enzim-enzim digestif, asam empedu dan keberadaan makanan (*presence of food*) (Klassen, 2007).

2.2.2. Distribusi

Setelah melalui absorpsi, senyawa toksik didistribusikan ke jaringan di seluruh tubuh. Distribusi biasanya terjadi secara cepat. Tingkat distribusi ke organ atau jaringan ditentukan terutama oleh aliran

darah dan laju difusi dari kapiler ke dalam sel-sel organ atau jaringan tertentu. Distribusi akhir tergantung dari afinitas xenobiotik untuk berbagai jaringan. Secara umum, tahap awal distribusi didominasi oleh aliran darah, sedangkan distribusi akhirnya ditentukan oleh afinitas. Penetrasi dari senyawa toksik ke dalam sel terjadi melalui difusi pasif atau melalui proses transpor spesial. Molekul dan ion kecil yang bersifat larut air dapat menyebar melalui saluran yang memiliki pori-pori dalam membran sel, sedangkan molekul yang larut lemak mudah menembus membran sendiri (Klassen, 2007).

2.2.3. Metabolisme

Metabolisme toksin dapat diartikan sebagai perubahan hayati (biotransformasi) zat kimia toksik menjadi suatu senyawa metabolit yang secara kimia berbeda dengan zat kimia induknya yang terjadi di dalam diri makhluk hidup. Metabolisme zat toksin terutama terjadi di hepar. Sebagian lain terjadi di ginjal, usus, kulit, testis dan plasenta. Metabolit yang dihasilkan dapat bersifat lebih polar dan kurang toksik atau kurang polar tetapi lebih toksik. Metabolit yang lebih polar dan kurang toksik akan berada dalam kadar tinggi di plasma dan segera di ekskresikan. Sedangkan metabolit yang kurang polar dan lebih toksik akan berada dalam kadar tinggi di jaringan sehingga menimbulkan efek toksik (Donaus, 2001; Lu, 1995).

2.2.4. Ekskresi

Senyawa toksik dapat tereliminasi dari tubuh melalui berbagai cara. Organ terpenting untuk proses ekskresi adalah ginjal. Xenobiotik biasanya tereliminasi dari tubuh oleh ginjal melalui urin. Selain melalui urin, eliminasi xenobiotik dapat melalui feses dan gas (Klassen, 2007).

2.3. Toksisitas

Toksisitas merupakan suatu sifat relatif dari zat kimia dan sejauh menyangkut diri manusia secara langsung atau tidak langsung, mungkin diperlukan atau tidak diperlukan. Namun, toksisitas selalu menunjuk ke suatu efek berbahaya atas mekanisme biologi tertentu. Pada umumnya uji toksisitas dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu uji toksisitas umum dan toksisitas spesifik. Uji toksisitas umum meliputi uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronis, serta uji toksisitas kronis. Uji toksisitas spesifik meliputi uji teratogenik, uji mutagenik, dan uji karsinogenitas (Loomis, 1978).

2.3.1. Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut merupakan salah satu uji untuk mengukur keamanan atau efek toksik suatu senyawa yang terjadi dalam waktu singkat yaitu 24 jam setelah pemajanan dosis tunggal. Pengamatan hewan percobaan dilakukan selama 24 jam. Pada kasus tertentu dapat sampai 7-24 hari (Donatus, 1998). Prinsip dari uji toksisitas akut yaitu sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis yang diberikan pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian (Lu, 1995).

Tujuan utama dilakukan uji toksisitas akut adalah untuk mendapatkan gambaran potensi toksisitas suatu zat beracun atau sediaan uji dan memperoleh informasi tentang bahaya terhadap manusia bila terpajan. Uji toksisitas akut digunakan untuk menetapkan nilai LD50 suatu zat (Donatus, 2005;BPOM, 2014). Tolak ukur uji toksisitas akut yang biasanya digunakan adalah tolak ukur kuantitatif dan kualitatif. Harga *lethal dose* 50 (LD50) merupakan tolak ukur kuantitatif sedangkan

tolak ukur kualitatif yaitu berupa gejala klinis atau pengamatan perilaku terhadap hewan coba (Nurlaila, 1992). Pengamatan perilaku terhadap hewan coba menurut Loomis 1978 adalah kriteria yang biasa digunakan dalam uji toksisitas. Pengamatan perilaku hewan coba tersebut dapat dilihat dalam Lampiran 3.

2.3.1.1. LD50

LD50 adalah dosis yang dapat membunuh setengah (50%) dari hewan yang diuji. Penghitungan LD50 didasarkan pada jumlah kematian hewan percobaan. Semakin kecil nilai LD50, maka semakin besar potensi toksik atau toksisitas akut senyawa. Begitu juga sebaliknya, semakin besar nilai LD50 maka semakin kecil potensi toksik atau toksisitas akut senyawa. Nilai ketoksikan akut suatu senyawa dapat dilihat dalam tabel 2.1.

Tabel 2.1. Nilai ketoksikan akut suatu senyawa (Loomis, 1978).

No	Kelas	LD50 (mg/kg)
1.	Sangat toksik	≤ 1 mg/kgBB
2.	Toksik	1-50 mg/kgBB
3.	Toksik sedang	50-500 mg/kgBB
4.	Toksik ringan	500-5000 mg/kgBB
5.	Praktis tidak toksik	5000-15000 mg/kgBB
6.	Relatif tidak membahayakan	> 15000 mg/kgBB

2.3.1.2. Hewan dan Dosis Uji

Hewan yang digunakan adalah rodensia tikus putih (strain *Sprague Dawley* atau *Wistar*) atau mencit (*strain ddY* atau *BALB/c* dan lain-lainnya). Hewan yang digunakan harus sehat; asal, jenis dan galur, jenis kelamin, usia serta berat badan harus jelas. Biasanya digunakan hewan muda dewasa, dengan variasi berat badan tidak lebih dari 20%. Berat badan yang digunakan oleh mencit adalah

minimal 20 gram. Sekurang-kurangnya 3 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor dengan jenis kelamin sama (jantan atau betina). Hal ini disebabkan karena dari literatur tidak ada perbedaan nilai LD50 yang signifikan akibat perbedaan jenis kelamin. Dalam dosis uji minimal digunakan 3 dosis berbeda (BPOM, 2014).

2.3.1.3. Analisa Data

Nilai LD50 dihitung dengan metode Thompson & Weil, Litchfield & Wilcoxon, Miller & Tainter, regresi linear/probit atau metode statistik lainnya. Semua hewan yang mati, baik yang mati dengan sendirinya atau yang mati dalam keadaan *moribound* digabungkan jumlahnya untuk penghitungan nilai LD50 (BPOM, 2014).

2.3.1.3.1. Analisis Probit

Analisis probit adalah salah satu cabang dari regresi yang digunakan untuk mengetahui pengaruh dari variabel bebas pada variabel terikat. Dapat digunakan untuk mengukur berbagai macam jenis pengujian tetapi paling sering adalah untuk mengukur toksisitas. Analisis probit digunakan untuk menganalisis data dari percobaan bioassay, seperti proporsi serangga yang dibunuh oleh beberapa konsentrasi insektisida (Finney, 1964).

2.3.1.3.2. Regresi Linier

Analisis regresi pada dasarnya adalah studi mengenai ketergantungan variabel dependen (variabel terikat) dengan satu atau lebih variabel independen (variabel penjelas/bebas), dengan tujuan untuk mengestimasi dan/atau memprediksi rata-rata populasi atau nilai rata-rata variabel dependen berdasarkan nilai variabel independen yang diketahui (Gujarati, 2003).

2.3.2. Toksisitas Subkronis

Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan. Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari (BPOM, 2014).

2.3.3. Toksisitas Kronis

Uji toksisitas kronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji secara berulang sampai seluruh umur hewan. Uji toksisitas kronis pada prinsipnya sama dengan uji toksisitas subkronis, tetapi sediaan uji diberikan selama tidak kurang dari 12 bulan. Tujuan dari uji toksisitas kronis oral adalah untuk mengetahui efek toksik setelah pemberian sediaan uji secara berulang selama waktu yang panjang (BPOM, 2014).

2.3.4. Toksisitas Spesifik

a. Uji Teratogenik

Uji teratogenitas adalah suatu pengujian untuk memperoleh informasi adanya abnormalitas fetus yang terjadi karena pemberian suatu zat dalam masa perkembangan embrio. Informasi tersebut termasuk abnormalitas bagian luar, jaringan lunak dan kerangka fetus. Pada pengujian ini senyawa uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan kepada beberapa kelompok hewan percobaan selama paling sedikit masa organogenesis dari kehamilan, satu dosis untuk

satu kelompok. Sesaat sebelum waktu melahirkan, uterus diambil dan dilakukan evaluasi terhadap fetus (Hendriani, 2007).

b. Uji Mutagenitas

Uji mutagenitas adalah uji yang dilakukan untuk memperoleh informasi mengenai kemungkinan terjadinya efek mutagenik suatu senyawa. Efek mutagenik merupakan efek yang menyebabkan terjadinya perubahan pada sifat genetika sel tubuh makhluk hidup (Hendriani, 2007).

c. Uji Karsinogenitas

Uji karsinogenitas dilakukan untuk memperoleh informasi mengenai efek karsinogenik suatu senyawa pada hewan percobaan. Suatu senyawa bersifat karsinogenik jika senyawa tersebut dapat menginduksi karsinoma (pembentukan tumor). Uji ini memerlukan biaya yang banyak dan waktu yang lama (Hendriani, 2007).

