

[ARTIKEL REVIEW]

EFFECTIVITY OF XANTHONE OF MANGOSTEEN (*Garcinia mangostana* L.) RIND AS ANTICANCER

Indah Prambono Putri

Faculty of medicine, Lampung University

Abstract

Mangosteen rind after investigation it turned out to contain several compounds with pharmacological activities such anti-aging. Anti-oxidants, prevent osteoporosis, antiviral, antidiabetic, antipyretics, antidepressants, anti-inflammatory, antihistamine, treatment of heart disease, antibacterial, antifungal even for the treatment or therapy of HIV disease. Some of the main compound content of the mangosteen rind reportedly responsible for some of the pharmacological activity of a class of xanthenes. Chemical Ingredients mangosteen rind is xanthenes, which is a naturally occurring chemical substances classified as flavonoids. These compounds are commonly found in plants that are red, purple, blue, or yellow. Classification is oxygenated xanthenes xanthenes, xanthone glycoside, prenylated xanthenes, xanthonolignoid, and miscellaneous xanthenes. Xanthone content of the most important being the Alpha-mangostin. Alpha-mangostin compounds suppress the formation of carcinogenic compounds with demonstrated anti-proliferative activity and apoptosis terpoten among other xanthone compounds. This compound is able to activate the apoptotic enzyme caspase-3 and - 9, but not in caspase-8. Alpha mangostin allegedly mediated mitochondrial apoptosis pathway.

Keyword : anticancer, apoptosis, mangosteen, xanthone

Abstrak

Kulit buah manggis setelah diteliti ternyata mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi misalnya anti-aging. Anti-oksidan, mencegah osteoporosis, antivirus, antidiabetes, antipiretik, antidepresan, antiinflamasi, antihistamin, pengobatan penyakit jantung, antibakteri, antijamur bahkan untuk pengobatan atau terapi penyakit HIV. Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggung jawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanton. Kandungan kimia kulit buah manggis adalah xanton, yang merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa flavonoid. Senyawa ini umumnya ditemukan pada tumbuhan yang berwarna merah, ungu, biru, atau kuning. Klasifikasi xanton yaitu oxygenated xanthone, xanthone glycoside, prenylated xanthone, xanthonolignoid, dan miscellaneous xanthone. Kandungan dalam xanton yang terpenting yaitu Alfa-mangostin. Senyawa Alfa-mangostin menekan pembentukan senyawa karsinogen dengan menunjukkan aktivitas anti-proliferasi dan apoptosis terpoten diantara senyawa xanton lainnya. Senyawa tersebut mampu mengaktifasi enzim apoptosis caspase-3 dan - 9, namun tidak pada caspase-8. Alfa-mangostin diduga kuat mem-perantarai apoptosis jalur mitokondria.

Kata kunci : antikanker,apoptosis, manggis, xanton

...

Korespondensi: Indah Prambono Putri | indahprambono@yahoo.co.id

Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara terbesar kedua di dunia setelah Brazil yang mempunyai biodiversitas (keanekaragaman hayati). Biodiversitas tersebut meliputi : ekosistem, jenis maupun genetik. Hal ini jelas merupakan suatu anugerah besar bagi masyarakat Indonesia apabila dimanfaatkan secara

optimal. Termasuk dalam biodiversitas jenis adalah keanekaragaman tanaman di Indonesia yang sangat besar, termasuk tanaman yang berpotensi sebagai obat. Mengingat fakta tersebut mestinya upaya pemanfaatan tanaman sebagai sumber suatu obat menjadi pilihan utama saat ini bagi para peneliti obat di Indonesia.



Proses penemuan suatu obat dari suatu tanaman merupakan sesuatu yang tidak mudah dan membutuhkan waktu yang lama. Proses tersebut meliputi : studi etnofarmakologi, kemotaksonomi, skrining senyawa bioaktif, kemungkinan upaya sintesis senyawa tunggal, studi pre-klinik maupun klinik, hingga produksi skala besar untuk tujuan medik. Salah satu tanaman Indonesia yang bisa dimanfaatkan untuk tujuan tersebut adalah buah manggis (*G. mangostana* L.), terutama pemanfaatan kulit buahnya.¹

Kulit manggis yang dahulu hanya dibuang saja ternyata menyimpan sebuah harapan untuk dikembangkan sebagai kandidat obat. Kulit buah manggis setelah diteliti ternyata mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi misalnya antiinflamasi, antihistamin, pengobatan penyakit jantung, antibakteri, antijamur bahkan untuk pengobatan atau terapi penyakit HIV.² Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggung jawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanton. Senyawa xanton yang telah teridentifikasi, diantaranya adalah 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on and 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9Hxanten- 9-on. Keduanya lebih dikenal dengan nama alfa-mangostin dan gamma-mangostin.³

Pemanfaatan kulit buah manggis sebenarnya sudah dilakukan sejak dahulu. Kulit buah manggis secara tradisional digunakan pada berbagai pengobatan di negara India, Myanmar Sri langka, dan Thailand.⁴ Secara luas, masyarakat Thailand memanfaatkan kulit buah manggis untuk pengobatan penyakit sariawan, disentri, cystitis, diare, gonorea, dan eksim.⁵ Di era modern, pemanfaatan kulit buah manggis secara luas di negara tersebut memicu minat para ilmuwan untuk menyelidiki dan mengembangkan

lebih lanjut aspek ilmiah keberkhasiatan kulit buah manggis tersebut. Banyak penelitian telah membuktikan khasiat kulit buah manggis, dan diantaranya bahkan menemukan senyawa-senyawa yang bertanggungjawab terhadap efek-efek tersebut. Berikut ini akan disajikan pembahasan mengenai efek farmakologi dari kulit buah manggis.²

DISKUSI

Kandungan utama dari kulit buah manggis adalah mangostin. Mangostin dan turunannya tergolong ke dalam senyawa xanton yang merupakan pigmen fenol kuning yang reaksi warnanya dan gerakan kromatografinya serupa dengan flavonoid. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi dan antioksidan. Senyawa tersebut diantaranya flavonoid, tanin dan xanton. Khasiat xanton antara lain sebagai anti-aging (membantu memperlambat penuaan), anti-oksidan (menangkal radikal bebas), membantu menurunkan tekanan darah tinggi atau hipertensi, modulator kekebalan tubuh (membantu meningkatkan respon kekebalan tubuh), kardio-protektif (membantu melindungi jantung), mencegah osteoporosis, membantu sistem pencernaan, memacu pertumbuhan sel darah merah, antivirus (membantu menanggulangi infeksi anti virus), antibiotik (membantu menanggulangi infeksi bakteri), membantu menurunkan berat badan, antiradang, antileisu, antitumor, hipoglikemik atau antidiabetes, antilipidemik, antiatherosklerosis,



antidepresan, anti-alzheimerian, anti-arthritis, antipiretik, antidiare dan antineuralgik.²

Kandungan ekstrak kulit manggis yang bermanfaat

Kandungan kimia kulit buah manggis adalah xanton, yang merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa *polyphenolic*. Nilai kandungan xantonnya pun mencapai 17.000-20.000 ORAC (*Oxygen radical absorbance capacity*) per 100ons (sekitar 2.835g kulit).¹

Xanton terbuat dari ekstrak kulit buah manggis yang bermanfaat sebagai obat karena mengandung xanton yang sangat tinggi yaitu mencapai 123,97 mg/100ml. Selain kandungan xanton di dalam xanton juga mengandung vitamin dan mineral lainnya seperti tercantum xanton 123,97 mg; Vitamin B1 20,66 mg; Vitamin B2 1,79 mg; Vitamin B6 0,948 mg; dan Vitamin C 17,92 mg.⁶ Umur simpan xanton dapat mencapai 10 hari jika disimpan di tempat sejuk dan tidak terkena cahaya matahari langsung. Kemasan yang terbaik berdasarkan hasil penelitian terdahulu adalah dengan botol gelas gelap untuk menghindari terjadinya perubahan warna dari antosianin yang terkandung di dalam kulit buah manggis sebagai pemberi warna merah marun.⁶

Xanton termasuk ke dalam golongan senyawa flavonoid. Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenol yang terbanyak ditemukan di alam. Senyawa ini umumnya ditemukan pada tumbuhan yang berwarna merah, ungu, biru, atau kuning. Keberadaannya dalam daun dipengaruhi oleh adanya proses fotosintesis sehingga daun muda umumnya belum terlalu banyak mengandung flavonoid. Sebagian besar senyawa flavonoid di alam ditemukan dalam bentuk glikosida. Glikosida adalah kombinasi antara suatu gula dan suatu

alkohol yang saling berikatan melalui ikatan glikosida. Residu gula dari glikosida flavonoid alam adalah glukosida, ramnosida, galaktosida. Poliglikosida yang larut dalam air dan sedikit larut dalam pelarut organik seperti benzene,aseton, eter dan kloroform.⁷ Flavonoid merupakan deretan senyawa C6-C3-C6, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C6 (cincin benzena) yang dihubungkan oleh rantai alifatik tiga karbon. Kelas yang berlainan dalam golongan flavonoid dibedakan berdasarkan cincin heterosiklik-oksigen tambahan dan gugus hidroksil yang tersebar menurut pola yang berlainan. Berdasarkan penambahan rantai oksigen dan perbedaan distribusi dari gugus hidroksilnya flavonoid digolongkan menjadi enam jenis, yaitu flavon, isoflavon, flavonol, flavanon, kalkon, dan auron. Senyawa ini memiliki dua cincin benzene dan satu cincin piran. Inti xanton dikenal sebagai 9 *xanthenone* atau *dibenzo-c-pyrone*. Xanton dapat diklasifikasikan ke dalam lima kelompok yaitu; *oxygenated xanthone*, *xanthone glycoside*, *prenylated xanthone*, *xanthonolignoid*, dan *miscellaneous Xanthone*. Saat ini sekitar 1000 xanton berbeda telah diketahui.⁸

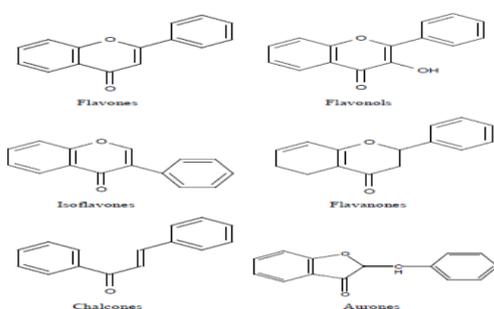
Xanton telah diisolasi dari seluruh bagian tumbuhan manggis (*Garcinia mangostana* L), terutama kulit buah, seluruh buah, kulit batang, serta daun. Diantara senyawa xanton tersebut, dan *mangostin*, *garcinone E*, *8-deoxygartanin*, dan *gartanin* paling banyak dipelajari.⁷ Yang paling utama terkandung dalam xanton ialah kandungan alfa-mangostin dan gamma-mangostin. Alfa-mangostin adalah senyawa yang sangat berkhasiat dalam menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon. Selain alfa-mangostin, senyawa xanton juga mengandung gamma-mangostin yang juga memiliki banyak manfaat dalam memberikan proteksi atau melakukan



upaya pencegahan terhadap serangan penyakit.⁹

Menurut Prof. Sidik, Aktivitas xanton dalam kulit manggis terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik metisilin, menunjukkan bahwa satu isolate aktif, alfa-mangostin yang merupakan salah satu derivate xanton dapat menghambat pertumbuhan bakteri tersebut dengan KHM sebesar 1,57-12,5 µg/mL.⁴ Mangostin merupakan komponen pertama sedangkan beta-mangostin merupakan konstituen minor. Penemuan metabolit baru yaitu *1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)* xanton yang di beri nama alfa-mangostin dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*)²

Nama lain dari alfa-mangostin adalah IUPAC (*1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H xanten-9-on*) dengan rumus molekul C₂₄H₂₂O₆.⁷



Gambar 1. Struktur kimiawi flavonoid

Efektifitas kulit manggis sebagai antikanker

Hingga saat ini, pengobatan kanker masih tidak memuaskan. Oleh karena itu, penelitian penemuan obat kanker masih gencar dilakukan. Salah satu tanaman obat yang menjadi objek kajian adalah kulit buah manggis. Ho *et al.* (2002) berhasil mengisolasi beberapa senyawa xanton dan menguji efek sitotoksitas pada *cell line* kanker hati. Berdasarkan penelitian tersebut, senyawa garsinon E

menunjukkan aktivitas sitotoksitas paling poten.¹⁰

Sementara itu, Moongkarndi *et al.* (2004) melaporkan bahwa ekstrak metanol kulit buah manggis menunjukkan aktivitas sangat poten dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara SKBR3, dan menunjukkan aktivitas apoptosis.¹¹ Di lain pihak, Matsumoto *et al.* (2003) melakukan uji serupa yaitu aktivitas antiproliferatif dan apoptosis pada pertumbuhan sel leukemia manusia HL60.¹² Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, alfa-mangostin menunjukkan aktivitas anti-proliferasi dan apoptosis terpoten diantara senyawa xanton lainnya.

Pada tahun 2004, Matsumoto *et al.* melanjutkan penelitian tersebut untuk mempelajari mekanisme apoptosis dari alfa-mangostin. Senyawa tersebut mampu mengaktivasi enzim apoptosis caspase-3 dan -9, namun tidak pada caspase-8. Alfa mangostin diduga kuat mem-perantari apoptosis jalur mitokondria, ini didasari oleh perubahan mitokondria setelah perlakuan senyawa tersebut selama 1-2 jam. Perubahan mitokondria tersebut meliputi : pembengkakan sel, berkurangnya potensial membran, penurunan ATP intraseluler, akumulasi senyawa oksigen reaktif (ROS), dan pelepasan c/AIF sitokrom sel. Namun, alfa-mangostin tidak mempengaruhi ekspresi protein famili bcl-2 dan aktivasi MAP kinase. Hasil penelitian tersebut mengindikasikan bahwa target aksi alfa-mangostin adalah mitokondria pada fase awal sehingga menghasilkan apoptosis pada *cell line* leukemia manusia. Dari studi hubungan struktur aktivitas, gugus hidroksi mempunyai kontribusi besar terhadap aktivitas apoptosis tersebut.¹³ Melanjutkan temuan di atas, Nabandith *et al.* (2004) melakukan penelitian *in vivo* aktivitas kemopreventif alfa-mangostin pada lesi preneoplastik putatif yang terlibat pada karsinogenesis kolon tikus,



yang diinduksi 1,2-dimetilhidrazin (DMH). Pemberian senyawa tersebut selama 4-5 minggu, menghambat induksi dan perkembangan *aberrant crypt foci* (ACF), menurunkan *dysplastic foci* (DF) dan *betacatenin accumulated crypts* (BCAC). Pada pelabelan antigen nukleus sel yang mengalami proliferasi, senyawa tersebut menurunkan terjadinya fokus lesi dan epitelium kolon tikus.¹⁴ Telah disebutkan sebelumnya bahwa alfa-mangostin memiliki aktivitas antioksidan dan penangkal radikal bebas. Berkaitan dengan fakta tersebut, alfa-mangostin mampu menghambat proses oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL) yang sangat berperan dalam aterosklerosis (William *et al*, 1995).¹⁵ Sedangkan Mahabusarakam *et al*. (2000) melaporkan bahwa xanton terpenilasi juga dapat menghambat proses oksidasi dari LDL tersebut. Penelitian lainnya, mangostin dilaporkan menghambat poten terhadap HIV-1 protease (Mahabusarakam *et al*, 2000).⁴ Sementara itu, Gopalakrishnan *et al*. (1997) melaporkan bahwa senyawa xanton mangostin dari kuliati buah manggis mampu penghambat pertumbuhan jamur patogenik : *Fusarium oxysporum vasinfectum*, *Alternaria tenuis*, dan *Dreschlera oryzae*.¹⁶

SIMPULAN

Kandungan kimia kulit buah manggis adalah xanton, yang merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa *polyphenolic*. Alfa-mangostin menunjukkan aktivitas anti-proliferasi dan apoptosis terpoten diantara senyawa xanton lainnya. Senyawa tersebut mampu mengaktifasi enzim apoptosis caspase-3 dan -9, namun tidak pada caspase-8. Alfa-mangostin diduga kuat mem-perantarai apoptosis jalur mitokondria. Kulit manggis juga mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi misalnya antiinflamasi, antihistamin, pengobatan

penyakit jantung, antibakteri, antijamur bahkan untuk pengobatan atau terapi penyakit HIV. Kajian di atas telah membuka tabir rahasia mengenai khasiat kulit buah manggis yang selama ini hanya dibuang saja. Indonesia merupakan salah satu produsen terbesar buah manggis disamping Thailand, Malaysia, Myanmar dan Sri Lanka. Sehingga sangat disayangkan apabila kulit buah manggis tersebut tidak dimanfaatkan karena sudah terbukti berkhasiat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yunitasari SP. Buah manggis: khasiat dan pengolahannya. Yogyakarta. Pustaka baru press: 2011.
2. Mardiana, L. Tim penulis PS. Ramuan dan khasiat kulit manggis: penebar swadadaya. 2012.
3. Jinsart W, Ternai B, Buddhasukh D, Polya GM. Inhibition of wheat embryo calcium-dependent protein kinase and other kinases by mangostin and gammamangostin. *Phytochemistry*. 1992. 31(11):3711-13.
4. Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, Taylor WC. Prenylated xanthenes as potential antiplasmodial substances, *Planta Med*. 2006. 72(10):912-916.
5. ICUC. Fruit to the Future Mangosteen, Factsheet, International Centre for Underutilized Crops. 2003. No 8.
6. Iswari K dan Sudaryono T. Empat Jenis Olahan Manggis, Si Ratu Buah Dunia dari Sumbar. *Tabloid Sinar Tani*. BPTP Sumbar. 2007.
7. Lenny, S. Senyawa Flavonoid, Fenilpropanoid dan Alkaloida [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara;2006.
8. Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez- Rojas JM. Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Food and Chemical Toxicology*. 2008. 46: 3227-39.
9. Haryadi, E. Kandungan Kulit Buah Manggis. *Artikel kesehatan*. Jakarta: FKUI. 2010. hlm. 15-8.
10. Ho CK, Huang YL, Chen CC, Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta Med*. 2002. 68(11):975-79.



11. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line, *J Ethnopharmacol.* 2004. 90(1):161-66.
12. Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, *et al* . Induction of apoptosis by xanthones from mangosteen in human leukemia cell lines, *J Nat Prod.* 2003. 66(8):1124-27.
13. Matsumoto K, Akao Y, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Kobayashi E, *et al*. Preferential target is mitochondria in alpha-mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells, *Bioorg Med Chem.* 2004. 12(22):5799-5806.
14. Nabandith V, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Kinjo T, Matsumoto K, *et al*. Inhibitory effects of crude alpha-mangostin, a xanthone derivative, on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1, 2 dimethylhydrazine in the rat, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2004. 5(4):433-38.
15. Williams P, Ongsakul M, Proudfoot J, Croft K, Beilin L. Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein, *Free Radic Res.* 1995. 23(2):175-184.
16. Gopalakrishnan G, Banumathi B, Suresh G. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthones from *Garcinia mangostana* and their synthetic Derivatives. *J Nat Prod.* 1997. 60(5):519-524.

