



SURAT TUGAS
No. 288/SUT/FKG-UKM/IV/2022

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Dr. Ignatius Setiawan, drg., MM.
Jabatan : Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kristen Maranatha

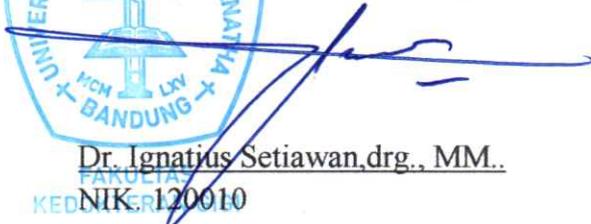
Dengan ini menugaskan kepada :

Dr. Vinna Kurniawati Sugiaman, drg., M.Kes., PBO – NIK.120005

Melaksanakan penulisan buku: Kulit Manggis Manfaat Bagi kesehatan pada Februari 2022 dan diterbitkan oleh Yayasan Lembaga Gumun Indonesia (YLGI).

Demikian agar tugas ini dilaksanakan dengan sebaik-baiknya.

Bandung, 27 April 2022
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Kristen Maranatha



Dr. Ignatius Setiawan, drg., MM.
NIK.120010

Kulit Manggis

Manfaat Bagi Kesehatan

Buah merupakan salah satu bahan pangan yang dapat mencukupi kebutuhan nutrisi tubuh sehari-hari manusia. Umumnya, buah sangat digemari karena sebagian besar memiliki rasa yang manis. Buah pun mudah ditemui di mana-mana bergantung pada daerah dan musim. Di Indonesia, buah memiliki beragam jenisnya, salah satunya adalah manggis. Buah manggis cukup populer di Indonesia karena rasanya yang manis. Namun, manggis memiliki kulit yang tebal, pahit, dan tidak bisa dimakan. Setelah dilakukan penelitian, ternyata kulit manggis memiliki khasiat yang lebih banyak dibandingkan dagingnya. Kini, kulit manggis tidak lagi menjadi sampah, tetapi dapat dimanfaatkan untuk kesehatan manusia. Hal ini disebabkan kandungan senyawa yang dimiliki terbukti memiliki beragam aktivitas farmakologis. Potensi buah ini dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi alternatif pengobatan penyakit karena senyawa aktif yang dimiliki bersifat aman dan biaya produksi yang dibutuhkan pun lebih rendah.

Buku ini menjelaskan secara komprehensif tentang kulit manggis. Diawali dengan pengenalan tanaman manggis sendiri, senyawa bioaktif yang terkandung di dalam kulit manggis, dan kegunaan kulit manggis sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antihistamin, antikanker, antidiabetes, antiobesitas, antimalaria, antiosteoarthritis, antihipertensi, sampai antiaging, sehingga dapat menjadi kandidat bahan obat-obatan beragam penyakit. Dengan adanya glosarium dan daftar singkatan, maka pemahaman terhadap isi bab menjadi lebih baik dan dapat berguna untuk kesejahteraan umat manusia. Pengembangan khasiat buah yang banyak terdapat di Asia Tenggara ini pun dapat dilakukan lebih mendalam dari sebelumnya.



Penerbit Yayasan Lembaga GUMUN Indonesia
Anggota Ikatan Penerbit Indonesia-**IKAPI**
Telepon : 081312003334
Penerbitylgi@gmail.com



Kulit Manggis

Manfaat Bagi Kesehatan

Dr. Wahyu Widowati, M.Si

Didik Priyandoko, M.Si, PhD

Prof. Dr. Ratmaningsih Eko Sardjono, M.Si

Dr. Hj. Diah Kusumawaty, M.Si

Dr. Apt. Yasmiwar Susilawati, M.Si

Dr. Vinna Kurniawati S, drg., M. Kes, PBO

Dr. Apt. Marisca Evalina Gondoesumo, S.H., M.H., S.Farm., M.Farm-Klin.

Hanna Sari Widya Kusuma, S.Si

Rizal, S.Si, M.Biotech., M.Sc., Ph.D (cand)



Kulit Manggis

Manfaat Bagi Kesehatan

Dr. Wahyu Widowati, M.Si

Didik Priyandoko, M.Si, P.hD

Prof. Dr. Ratnaningsih Eko Sardjono, M.Si

Dr. Hj. Diah Kusumawaty, M.Si.

Dr. Apt. Yasmiwar Susilawati, M.Si.

Dr. Vinna Kurniawati. S, drg., M. Kes, PBO.

Dr. Apt. Marisca Evalina Gondokesumo S.H., M.H., S.Farm., M.Farm-Klin

Hanna Sari Widya Kusuma, S.Si

Rizal, S.Si., M.Biotech., M.Sc., Ph.D (cand)



Penerbit Yayasan Lembaga
Gumen Indonesia

Kulit Manggis

Manfaat Bagi Kesehatan

Dr. Wahyu Widowati, M.Si

Didik Priyandoko, M.Si. P.hD

Prof. Dr. Ratnaningsih Eko Sardjono, M.Si

Dr. Hj. Diah Kusumawaty, M.Si.

Dr. Apt. Yasmiwar Susilawati, M.Si.

Dr. Vinna Kurniawati. S, drg., M. Kes, PBO.

Dr. Apt. Marisca Evalina Gondokesumo S.H., M.H., S.Farm., M.Farm-Klin.

Hanna Sari Widya Kusuma, S.Si

Rizal, S.Si., M.Biotech., M.Sc., Ph.D (cand)

Undang-undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta

Pasal 72 Ketentuan Pidana Sanksi Pelanggaran

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak satu ciptaan atau memberikan izin untuk itu, dipidana dengan pidana paling singkat 1 (satu) bulan dan atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000 (satu juta rupiah) atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan /atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah)
2. Barangsiapa dengan sengaja menyerahkan, menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan / atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun termasuk fotocopi, tanpa ijin tertulis dari penerbit dan penulis

Kulit Manggis

Manfaat Bagi Kesehatan

Wahyu Widowati, dkk.

Penyunting: Arrie Widhayani dan tim

Tata Letak: AW

Ilustrasi sampul: YLGI

Penerbit : Yayasan Lembaga Gumun Indonesia

Fajar Kencana Asri EE 6, Kec. Jaten Kab.

Karanganyar, 57731, Jawa Tengah

Telp. : 081312003334

Email: gumunnusantara@gmail.com

Anggota IKAPI

Perpustakaan Nasional : Katalog Dalam Terbitan

Kulit Manggis Manfaat Bagi Kesehatan/Wahyu

Widowati dkk/ Solo: Penerbit Yayasan Lembaga

GUMUN Indonesia.

Cetakan Pertama, Februari 2022

ISBN : 978-623-5543-69-7

E-ISBN : 978-623-5543-68-0 (PDF)

Xii + 194 hlm: 15,5 cm x 23 cm

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi

buku ini tanpa izin tertulis dari penulis dan

penerbit.

@Wahyu Widowati, dkk.

All Right Reserved

Prakata

Buah merupakan salah satu bahan pangan yang dapat mencukupi kebutuhan nutrisi tubuh sehari-hari manusia. Umumnya, buah sangat digemari karena sebagian besar memiliki rasa yang manis. Buah pun mudah ditemui di mana-mana bergantung pada daerah dan musim. Di Indonesia, buah memiliki beragam jenisnya, salah satunya adalah manggis. Buah manggis cukup populer di Indonesia karena rasanya yang manis. Namun, manggis memiliki kulit yang tebal, pahit, dan tidak bisa dimakan. Setelah dilakukan penelitian, ternyata kulit manggis memiliki khasiat yang lebih banyak dibandingkan dagingnya. Kini, kulit manggis tidak lagi menjadi sampah, tetapi dapat dimanfaatkan untuk kesehatan manusia. Hal ini disebabkan kandungan senyawa yang dimiliki terbukti memiliki beragam aktivitas farmakologis. Potensi buah ini dapat dikembangkan lebih lanjut menjadi alternatif pengobatan penyakit karena senyawa aktif yang dimiliki bersifat aman dan biaya produksi yang dibutuhkan pun lebih rendah.

Buku ini menjelaskan secara komprehensif tentang kulit manggis. Diawali dengan pengenalan tanaman manggis sendiri, senyawa bioaktif yang terkandung di dalam kulit manggis, dan kegunaan kulit manggis sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antihistamin, antikanker, antidiabetes, antiobesitas, antimalaria, antiosteoarthritis, antihipertensi, sampai antiaging, sehingga dapat menjadi kandidat bahan obat-obatan beragam penyakit. Dengan adanya glosarium dan daftar singkatan, maka pemahaman terhadap isi bab menjadi lebih baik dan dapat berguna untuk kesejahteraan umat manusia. Pengembangan khasiat buah yang banyak terdapat di Asia Tenggara ini pun dapat dilakukan lebih mendalam dari sebelumnya.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan buku ini, yaitu para tim Aretha Medika Utama, Biomolecular and Biomedical Research Center, Bandung.

Februari 2022

Penulis

Daftar Isi

Prakata – ix

Daftar Gambar – xi

Daftar Tabel – xii

Bab 1	Sejarah Buah Manggis (<i>Garcinia Mangostana</i> Linn.)	1
A.	Sejarah Buah Manggis	1
B.	Deskripsi Buah Manggis dan Perkembangannya diIndonesia	7
C.	Manfaat Kulit Manggis bagi Kesehatan	10
Bab 2	Senyawa Bioaktif Kulit Manggis dan Manfaatnya	15
A.	Ketersediaan Bioaktivitas Senyawa pada Kulit Manggis	15
1.	Xanthone	16
2.	Saponin	21
3.	Terpenoid	22
4.	Tanin	23
5.	Flavonoid	23
B.	Manfaat Senyawa Bioaktif Kulit Manggis	26
1.	Xanthone	26
2.	Saponin	27
3.	Terpenoid	27
4.	Tanin	29
5.	Flavonoid	30
Bab 3	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antioksidan	33
A.	Penyakit Akibat Radikal Bebas	33
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antioksidan	33
Bab 4	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiinflamasi	46
A.	Inflamasi	46
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Inflamasi	46
Bab 5	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antibakteri, Antijamur, dan Antivirus	56
A.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antibakteri, Antijamur, dan antivirus	56
1.	Antibakteri	56
2.	Antijamur	63
3.	Antivirus	65
Bab 6	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antihistamin	68

A.	Aktivitas Antihistamin Ekstrak Kulit Manggis-----	68
Bab 7	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antikanker ----	71
A.	Kanker-----	71
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antikanker -----	71
Bab 8	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antidiabetes ---	86
A.	Diabetes Melitus -----	86
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antidiabetes -----	86
Bab 9	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiobesitas----	92
A.	Obesitas-----	92
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiobesitas -----	92
Bab 10	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antimalaria --	99
A.	Malaria-----	99
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antimalaria -----	99
Bab 11	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antimikroba -	104
A.	Penyakit Terkait Mikroba-----	104
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antimikroba -----	104
Bab 12	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antadipogenesis dan Antikolestrol -----	107
A.	Adipogenesis -----	107
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiadipogenesis -----	107
C.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antikolestrol-----	108
Bab 13	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiaging -----	111
A.	Penuaan Kulit-----	111
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiaging-----	112
Bab 14	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antihiperagregasi Darah-----	116
A.	Penyakit Jantung Koroner dan Aterosklerosis -----	116
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antihiperagregasi-----	116
Bab 15	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antialergi-----	118
A.	Alergi -----	118
B.	Ekstrak Kulit Manggis sebagai Anti-alergi -----	118
Bab 16	Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiosteoporosis -----	121
A.	Osteoporosis-----	121

B. Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiosteoporosis-----	121
Bab 17 Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiarthritis --	124
A. Arthritis-----	124
B. Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antiarthritis-----	124
Bab 18 Manfaat Ekstrak Kulit Manggis untuk Luka Bakar -----	127
A. Luka Bakar-----	127
B. Ekstrak Kulit Manggis untuk Luka Bakar-----	132
Glosarium -----	136
Daftar Pustaka-----	144
Daftar Singkatan -----	172
Biografi Penulis -----	174

Daftar Gambar

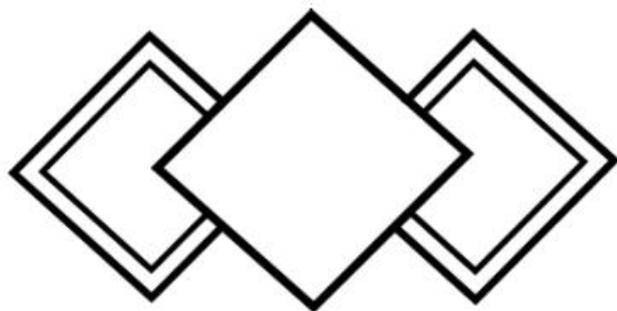
Gambar 1.1	Struktur Kimia α -mangostin
Gambar 1.2	Buang Manggis
Gambar 1.3	Pohon Manggis
Gambar 2.1	Struktur Jenis-Jenis Turunan Xanthone
Gambar 2.2	Struktur Senyawa Saponin
Gambar 2.3	Macam-Macam Senyawa Terpenoid
Gambar 2.4	Struktur Jenis-Jenis Turunan Flavonoid
Gambar 5.1	Gejala yang ditimbulkan akibat virus chikungunya
Gambar 10.1	Parasit Plasmodium falciparum yang telah umum dikenal sebagai penyebab penyakit malaria
Gambar 18.1	Klasifikasi Tingkat Luka Bakar
Gambar 18.2	Diagram Lund dan Browder
Gambar 18.3	Proses Penyembuhan Luka Bakar

Daftar Tabel

- Tabel 1.1 Komposisi Nilai Gizi Buah Manggis per 100 Gram
- Tabel 1.2 Data Aktivitas Antioksidan Kulit Manggis Segardan Ekstrak Kulit Manggis
- Tabel 1.3 Data Total Fenol Kulit Manggis Segar dan Ekstrak Kulit Manggis
- Tabel 2.1 Hasil Identifikasi Golongan Senyawa Kimia Kulit Buah Manggis
- Tabel 2.2 Senyawa dalam fraksi kloroform ekstrak methanol kulit buah manggis yang diidentifikasi dengan GC-MS
- Tabel 2.3 Senyawa dalam fraksi etil asetat ekstrak metanol kulit buah manggis yang diidentifikasi dengan GC-MS
- Tabel 3.1 Persamaan regresi dan nilai IC₅₀ dari ekstrak kulit buah manggis
- Tabel 4.1 Sifat anti-inflamasi, antialergi, dan analgesik dari α -mangostin
- Tabel 5.1 Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) Ekstrak Kulit Buah Manggis
- Tabel 5.2 Aktivitas antimikroba fraksi-fraksi ekstrak metanol kulit buah manggis terhadap *L. mesenteroides* dan *L. plantarum*
- Tabel 5.3 Zona hambat beberapa sampel terhadap *Propionibacterium acnes*
- Tabel 5.4 Zona hambat senyawa α -mangostin terhadap *Propionibacterium acnes*

Bab 1

**Sejarah Buah Manggis
(Garcinia Mangostana Linn.)**



Bab 1

Sejarah Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* Linn.)

A. Sejarah Buah Manggis

Asal mula manggis tidak diketahui pasti, tetapi dipercaya berasal dari kepulauan Sunda dan Maluku, lalu menyebar jauh, ke barat sampai Papua Nugini, ke utara melalui semenanjung Malaysia hingga Thailand, Vietnam & Kamboja (Richards, 1990).

Menurut teori yang dikemukakan Corner, negara yang pertama kali membudidayakan manggis adalah Thailand, dengan ditemukannya perkebunan manggis dengan luassekitar 4000 ha pada tahun 1965 (Morton, 1987). Melalui campur tangan para pedagang, penjelajah, dan kolektortanaman, manggis mulai menyebar keluar dari Asia Tenggara dan mulai dibudidayakan di berbagai negara. Hanya dalam kurun waktu kurang dari 2 abad sejak diperkenalkannya manggis secara global, sudah banyak negara-negara lain di luar Asia Tenggara yang tertarik dan mencoba membudidayakannya. Di Queensland, Australia, upaya budidaya manggis sudah dimulai sejak tahun 1854, namun hasilnya tidak pernah memuaskan sehingga proyeknya dihentikan. Hasil serupa juga didapat di daerah afrika tropis seperti Zanziba, Ghana, Gabo, dan Liberia. Pada tahun 1881, India mencobamembudidayakan manggis di beberapa wilayah dinegara tersebut. Hasilnya terlihat cukup memuaskan karena pohon manggis berhasil tumbuh dan berbuah dengan baik di empat wilayah di negara tersebut, diantara Bukit Nilgiri, Kanya-Kumani, Tamil Nadu dan Kerala. Di Inggris, hasil manis baru dapat dirasakan setelah mengalami beberapa kali kegagalan. Tahun 1855

menjadi tahun yang bersejarah bagi Inggris di bidang botani. Tercatat pada tahun tersebut, buah manggis pertama hasil budidaya dipetik dari pohonnya yang ditanam didalam rumah kaca, yang mana merupakan inovasi terbaru kala itu (Richards, 1990).

Teori tentang asal manggis agak menarik. Richards (1990) mencatat kontroversi yang paling krusial, apakah manggis bisa ditemukan di alam bebas. Secara historis, satu-satunya laporan yang dipublikasikan tentang keberadaan manggis liar adalah oleh Corner (1940), namun ini disangkal oleh Whitmore (1973) yang mengidentifikasi spesimen yang dikumpulkan oleh Corner dari negara bagian Terengganu, Malaysia, seperti *Garcinia malaccensis* Hook. f. Dengan tidak adanya populasi liar yang terdokumentasi, analisis laporan sebelumnya dan informasi sitologi (Krishnaswamy & Raman, 1949; Tixier, 1953; Ha et al., 1988; Richards, 1990), membawa Richards (1990) untuk menyarankan agar manggis apomiksik muncul dari hibridisasi antara duaspesies liar, *G. celebica* L. (syn *G. hombroniana* Pierre, dalam Nazre (2010) sebagai induk jantan, dan *G. malaccensis* sebagai betina. Klaimnya sejalan dengan penelitian Ridley (1922) dan Whitmore (1973), yang juga mencatat bahwa manggis secara morfologis menyerupai dua spesies liar di Semenanjung Malaysia, *G. malaccensis* dan *G. celebica*. Sementara identitas *G. celebica* atau seashore manggis diakui secara luas, informasi tentang *G. malaccensis* tidak diketahui secara keseluruhan, terlepas dari informasi tentang spesimen herbarium, dan identitas *G. malaccensis* belum diperiksa secara menyeluruh oleh penulis sebelumnya, yang menderita dari kasus klasik kesalahan spesies. Misalnya, Ha et al. (1988) salah mengidentifikasi *G. penangiana* Pierre dari Pasoh Forest Reserve, Malaysia sebagai *G. malaccensis* untuk studi sitologi mereka, dan, kemudian informasi ini digunakan oleh Richards (1990) yang mengklaim

bahwa manggis mungkin allopolyploid berkenaan dengan taksonnya, *G. hombroniana* (= *G. celebica*), dan yang salah mengidentifikasi *G. penangiana*. Analisis morfologi, anatomis dan molekuler yang lebih baru menunjukkan bahwa *G. malaccensis* di Hutan Pasoh harus diperlakukan seperti *G. penangiana* (Nazre 2000, 2006; Nazre et al., 2007, 2009). Kegagalan aplikasi *G. malaccensis* yang serupa untuk *G. penangiana* juga dapat ditemukan pada penelitian Saw et al. (1991), Kochummen (1997), Thomas (1997) dan Abdullah et al. (2012). Sehubungan dengan tingkat ploidi yang tepat untuk manggis, jumlahnya tidak pasti, dengan jumlah kromosom somatik yang dilaporkan berkisar antara 56 sampai 96 (Krishnaswamy & Raman, 1949; Tixier 1953; Kaur et al 1978; Ha et al., 1988; Soepadmo, 1989).

Karena sudah diterima secara luas bahwa manggis adalah hibrida, meski usaha untuk *backcross* dengan manggis dan *G. celebica*/*G. Malaccensis* belum berhasil, Richards (1990) menduga bahwa manggis mungkin merupakan keturunan dari satu peristiwa tunggal, namun dia juga menyarankan bahwa ada kemungkinan bahwa persilangan tersebut mungkin terjadi pada lebih dari satu kesempatan. Yapwattanaphun et al. (2004) setuju dengan teori nenek moyang hibrida tunggal berdasarkan data polimorfisme fragmen panjang fragmen (AFLP), dan mereka menyarankan bahwa variasi genetik manggis dihasilkan dari mutasi somatik. Namun, Ramage et al. (2004), yang menyelidiki 37 aksesori manggis dengan teknik identifikasi sidik jari acak (RAF) secara acak, tidak setuju dengan teori single origin dan menyarankan dua alternatif. Kemungkinan pertama adalah bahwa manggis mungkin timbul dari kejadian hibridisasi independen, dan beberapa hibrida dipilih untuk budidaya. Pandangan kedua menunjukkan bahwa peristiwa *backcrossing* terkait terjadi antara pohon betina jantan dan pohon betina yang terkait erat dengan spesies masing-

masing.

Meskipun manggis telah dianggap obligat agamospermous apomictic, seperti yang diusulkan oleh Richards (1990), data molekuler telah membuktikan bahwa ada variasi genetik yang cukup besar di antara kultivarnya (Ramage et al., 2004; Sando et al., 2005; Sobiret et al., 2011) dan variasi fenotipik yang stabil juga telah dikonfirmasi di Malaysia (Osman dan Milan 2006) dan Indonesia (Mansyah et al., 2010). Saat ini di Semenanjung Malaysia, ada dua jenis manggis yang ditanam, satu dengan buah globosa normal dan satu lagi dengan buah berbentuk ovoid, yang dikenal sebagai *masta* (Osman & Milan, 2006; Raziah et al., 2007). Perbedaan fenotipik dapat terjadi akibat perbedaan lingkungan, adaptasi geografis, atau praktik budaya seperti teknik pemangkasan dan naungan pohon. Sebagai alternatif, mereka mungkin memiliki basis genetik melalui mutasi alami dan, jika data tentang sitologi benar, ketidakstabilan kromosom juga dapat terjadi dan berkontribusi secara langsung pada variasi morfologi (Ramage et al., 2004). Namun, ada juga kemungkinan bahwa manggis bisa menjadi apomiks fakultatif, di mana reproduksi seksual kadang terjadi. Individu jantan manggis telah dilaporkan oleh Burkill (1935), Idris & Rukayah (1987), dan Osman & Milan, (2006). Kelangkaan jantan mungkin terkait dengan praktik budidaya kultivator di Semenanjung Malaysia (dan Asia Tenggara pada umumnya) yang menebas pohon buah-buahan jantan karena mereka yakin mereka tidak bermanfaat. Pohon jantan yang dilaporkan oleh Idris dan Rukayah (1987) mengalami nasib yang sama, seperti yang didokumentasikan oleh tim peneliti dari Universitas Nasional Malaysia (UNM) yang mengunjungi desa tempat mereka terlihat dan menemukan bahwa pohon itu telah ditebang karena penduduk desa merasa itu tidak layak disimpan. Sebelumnya, Burkill (1935) juga mencatat bahwa penduduk desa di Indocina telah melakukan tindakan

yang sama.

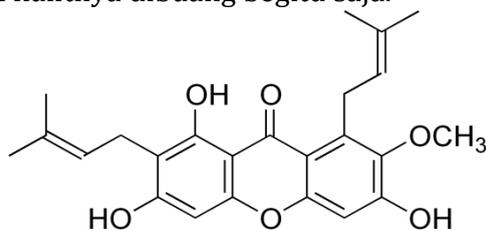
Secara taksonomi, manggis dikelompokkan dalam bagian *Garcinia* L. golongan *Garcinia*, menunjukkan bahwa semua anggota bagian *Garcinia* harus terkait erat dengan manggis (Jones 1980; Nazre 2006; Sweeney 2008). Namun, Sando et al. (2005), Sobir et al. (2011) dan Abdullah et al. (2012), semua menunjukkan bahwa *G. celebica* begitu jauh secara genetis sehingga tidak mungkin menjadi induk manggis. Abdullah et al. (2012) lebih lanjut mencatat bahwa spesies liar lainnya, *G. Opaca King* (syn. of *G. diospyrifolia* Pierre), adalah kerabat terdekat manggis tanpa menyadari bahwa datanya benar-benar menunjukkan bahwa *G. penangiana* (karena kesalahan identifikasi sebagai *G. malaccensis*) adalah kerabat terdekat manggis. Sebelumnya, Nazre et al. (2007) juga menemukan bahwa di antara *Garcinia* yang dibudidayakan di Semenanjung Malaysia, manggis sangat erat kaitannya dengan *G. penangiana*. Berdasarkan sampel dari Thailand, Malaysia dan pohon budidaya di Jawa, Yapwattanaphun et al. (2004) menyimpulkan bahwa dari 17 spesies *Garcinia* yang mereka pelajari, manggis lebih dekat hubungannya dengan *G. malaccensis* daripada *G. celebica*. Hasil serupa diperoleh oleh Nazre (2006), Sweeney (2008) dan Sobir et al. (2011), dimana pohon filogenetik menunjukkan bahwa *G. malaccensis* merupakan takson saudara bagi manggis.

Manggis mendapat julukan ratu buah karena rasanya yang amat lezat (Nugroho A. E., 2008). Versi lain mengatakan bahwa julukan tersebut diberikan karena sifat yang dimilikinya yang memberikan efek menyejukkan, bertolak belakang dengan durian yang memberikan efek menghangatkan, yang mana telah terlebih dulu mendapat julukan raja buah. Ada pula yang berpendapat bahwa julukan tersebut mulai disematkan pada manggis sekitar tahun 1890, berawal dari rumor mengenai betapa tergilagilanya ratu

Victoria, penguasa Inggris kala itu terhadap buah manggis, sampai-sampai menjanjikan gelar kebangsawanan *Knighthood* kepada siapa saja yang dapat membawakannya sebuah manggis (Stone, 2016).

Manggis (*Garcinia mangostana* Linn) merupakan salah satu jenis buah yang tumbuh di wilayah Asia seperti Malaysia, Myanmar, Thailand, Filipina, Sri Lanka dan India. Manggis juga disebut sebagai ratu buah karena cita rasa tropisnya yang unik dan lezat. Buah ini berwarna ungu tua atau kemerahan dan terdiri dari pulp putih lembut dan berair yang dapat dimakan di dalamnya. Rasanya sedikit asam dan manis dan memiliki bau yang menarik (Jung et al., 2006).

Sejak zaman dahulu, kulit manggis sudah dipercaya berkhasiat dan sudah banyak digunakan dalam berbagai jenis pengobatan tradisional, diantaranya sebagai obat diare, disentri, raja singa, luka infeksi, sakit perut, keputihan dan borok/bisul (Mahabusarakam W, 2000; Martin, 1980; Morton, 1987; Satyavati, 1976). Sayangnya, masih banyak orang yang belum tahu mengenai khasiat kulit manggis, sehingga umumnya manggis hanya dikonsumsi buahnya sedangkan kulitnya dibuang begitu saja.



Gambar 1.1. Struktur kimia α -mangostin

Perikarp buah ini telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai obat tradisional dalam mengobati penyakit seperti trauma, infeksi kulit, sakit perut, disentri dan luka (Peres et al., 2000). Selain itu, manggis telah terbukti mengandung berbagai metabolit sekunder (misalnya xanthone terprenilasi dan

teroksigenasi) (Govindachari et al., 1971; Peres et al., 2000). Pada tahun 1855, α -mangostin (Gambar 1) ditemukan di antara xanthone utama yang diambil dari pericarp buah manggis (Schmid, 1855). Senyawa ini berupa zat pewarna kekuningan yang bisa didapat dari bagian tanaman lainnya juga, seperti getah kering dan kulit kayu (Dragendorff, 1930). Selanjutnya, struktur xanthone ini ditafsirkan oleh Dragendorff (1930) dan Murakami (1932). Rumus, jenis dan posisi molekul dari gugus substituen α -mangostin kemudian ditentukan oleh Yates dan Stout (1958). Senyawa ini telah ditemukan memiliki berbagai kegiatan biologis, dengan agen antiinflamasi, anti tumor, kardioprotektif, antidiabetes, antibakteri, antijamur, antiparasit, antioksidan dan antiobesitas.

B. Deskripsi Buah Manggis dan Perkembangannya di Indonesia

Garcinia mangostana Linn., yang biasa kita sebut manggis adalah tanaman tropis khas Asia Tenggara, tepatnya di daerah hutan tropis teduh kepulauan Sunda dan Maluku (Nugroho A. E., 2008). Nama latin tersebut diusulkan oleh Carolus Linnaeus untuk menghormati penjelajah sekaligus kolektor tanaman asal Prancis Laurent Garcin. *Garcinia mangostana* linn. adalah tanaman yang paling banyak dibudidayakan di antara semua anggota famili Guttiferae, terutama di Indonesia, Malaysia, Thailand dan Filipina (Morton, 1987). Di Indonesia sendiri, manggis merupakan salah satu buah favorit dan banyak digemari oleh masyarakat. Cara mengkonsumsinya biasanya dimakan langsung, dalam bentuk sirup atau sop buah (Nugroho A. E., 2008). Tanaman buah tropis ini memiliki pertumbuhan sangat lambat, namun memiliki umur yang cukup panjang. Setiap tahunnya, Indonesia menghasilkan buah manggis rata-rata 60.000 ton. Tentu merupakan jumlah yang tidak sedikit, mengingat tanaman manggis di Indonesia merupakan

tanaman liar yang tidak dibudidayakan dan berumur hingga ratusan tahun. Hingga saat ini, permintaan pasar akan buah manggis meningkat sehingga tanaman manggis mulai dibudidayakan (Putra, 2011). Selain itu kulit manggis yang segar tidak dapat disimpan dalam waktu yang cukup lama, karena kulit manggis akan mengalami oksidasi oleh oksigen bebas di udara. Oksidasi ini membuat kulit manggis segar yang berwarna merah keunguan menjadi kecoklatan serta mengeras. Buah manggis berbentuk bola yang berdiameter sekitar 3-8 sentimeter kulitnya berwarna ungu kemerahan sedangkan di dalamnya terdapat beberapa segmen daging buah berwarna putih. Di berbagai daerah di Indonesia, manggis dikenal dengan berbagai nama lokal, seperti manggu (Jawa Barat), manggus (Lampung), manggusto (Sulawesi Selatan), manggista (Sumatera Barat), mangih (Minangkabau), mangustang (Halmahera) dan manggis (Jawa) (Qosim, 2007).



Gambar 1.2. Buah manggis

(Sumber: <http://thrivinglean.com/benefits-garcinia-mangostana/>)

Klasifikasi lengkapnya adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
Divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Guttiferanales
Famili : Guttiferae
Genus : *Garcinia*
Spesies : *Garcinia mangostana linn*

Pohon manggis dapat tumbuh hingga mencapai tinggi 6-25 m. Laju pertumbuhannya termasuk sangat lambat, biasanya baru berbuah di usia sekitar 10-15 tahun. Batangnya tegak berwarna coklat gelap hingga hitam, dan getahnya kenyal berwarna kuning. Daunnya tunggal berbentuk oblong dengan panjang 9-25 cm dan lebar 4,5-10 cm dengan tulang daun menyirip. Permukaannya kasar, berwarna hijau tua dan agak mengkilap di bagian atas sedangkan kuning kehijauan di bagian bawah. Bunga manggis berdiameter 4-5 cm, berkelompok 3-9 buah di ujung cabang, memiliki 4 daun mahkota. Bagian luar daun mahkota berwarna hijau dengan ujung berwarna merah, sedangkan bagian dalamnya berwarna merah kekuningan. Buah manggis berbentuk bulat berdiameter 3,4-7,5 cm dengan lapisan luar berwarna ungu kehitaman, dibawahnya terdapat kulit buah yang tebal dan keras berwarna merah tua yang mengandung sedikit getah kuning. Daging buahnya berwarna putih susu, tersusun dalam bentuk bilah seperti jeruk berjumlah 4-8 dan rasanya manis sedikit asam (Morton, 1987).

Buah manggis dapat disajikan dalam bentuk segar, sebagai buah kaleng, dibuat sirop/sari buah. Secara tradisional buah manggis digunakan sebagai obatsariawan, wasir dan luka. Kulit buah dimanfaatkan sebagai pewarna termasuk untuk tekstil dan air rebusannya dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Batang pohon dipakai sebagai bahan bangunan, kayu bakar/ kerajinan (Prihatman, 2000).

Pohon manggis dapat tumbuh di dataran rendah sampai di ketinggian di bawah 1.000 m dpl. Pertumbuhan terbaik dicapai pada daerah dengan ketinggian di bawah 500-600 m dpl. 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; ICUC, 2003).

Ekspor manggis dari Indonesia mengalami peningkatan seiring dengan kebutuhan buah manggis dunia terutama Hongkong, Singapura, dan Inggris. Pada tahun 1999, volume ekspor 4.743.493 kg dengan nilai ekspor 3.887.816 US\$ dan tahun 2000 volume ekspor mencapai 7.182.098 kg dengan nilai ekspor 5.885.038 US\$(Prihatman, 2000; ICUC, 2003).



Gambar 1.3. Pohon manggis

(Sumber:<http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Garcinia+mangostana>)

C. Manfaat Kulit Manggis bagi Kesehatan

Selain buahnya yang mengandung banyak kandungan kimiawi, kulit buah manggis pun terdapat banyak kandungan kimiawi yang biasa dimanfaatkan untuk pewarna alami dan bahan baku obat-obatan (Poeloengan dan Praptiwi, 2010). Kulit buah manggis mengandung senyawa *xanthone* yang meliputi mangostin, mangostenol, mangostenon A, mangostenon B, trapezifolixanton, tovopilin B, α -mangostin, β -mangostin, garcinon B, flavonoid, dan tannin. Senyawa *xanthone* ini hanya dihasilkan oleh genus *Garcinia* (Chitra, Khritika, & Pavitra, 2010).

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 (Nugroho, 2008).

Tabel 1.1. Komposisi Nilai Gizi Buah Manggis per 100 Gram

Komposisi	Satuan	Nilai
Air	G	70-80
Protein	G	0,5
Lemak	G	0,6
Karbohidrat	G	5,6
Kalsium	Mg	5,7
Fosfor	Mg	9,4
Besi	Mg	0,3
Vitamin B1	Mg	0,06
Vitamin B2	Mg	0,04
Vitamin C	Mg	35
Xanton kulit buah	Mg	107,76
Xanton daging buah	Mg	29,00
Energi	Kkal	63

Sumber : Direktorat Gizi Dept. Kesehatan RI (1990) dan Iswariet al. (2005)

Penelitian lain mengenai aktivitas antioksidan ekstrak bubuk simplisia kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dilakukan oleh Dyahnugra, A A., dan Widjanarko S B (2015). Pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa aktivitas antioksidan pada ekstrak kulit manggis lebih besar 2 kali lipat dibanding kulit manggis segar. Secara spesifik, nilai aktivitas antioksidan yang diberikan oleh ekstrak kulit manggis adalah sebesar $40.30 \pm 2.32\%$, sementara pada ekstrak kulit manggis sebesar $84.42 \pm 4.44\%$.

Tabel 1.2.

Data Aktivitas Antioksidan Kulit Manggis Segar dan Ekstrak Kulit Manggis

Jenis Sampel	Aktivitas Antioksidan (%)
Kulit Manggis Segar	40,30 ± 2,32
Ekstrak Kulit Manggis	84,42 ± 4,44

*nilai rerata ± standar deviasi (SD)

Tingginya aktivitas antioksidan pada ekstrak kulit manggis mengindikasikan bahwa senyawa antioksidan yang terkandung lebih optimal dalam menstabilkan radikal bebas dalam hal ini adalah DPPH dibandingkan dengan kulit manggis segar. Kulit manggis segar memiliki kadar air sebesar 62.05%, sedangkan ekstraknya memiliki kadar air sekitar 17.61% (Wijaya, 2010). Secara keseluruhan setelah kulit buah manggis segar ditepungkan dan diekstrak terjadi berkurangnya kandungan air sehingga mempengaruhi perbandingan komposisi antar komponen yang masih tertinggal yang memberikan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi, namun hal ini bukan berarti telah terjadi kenaikan yang sebenarnya.

Tabel 1.3.

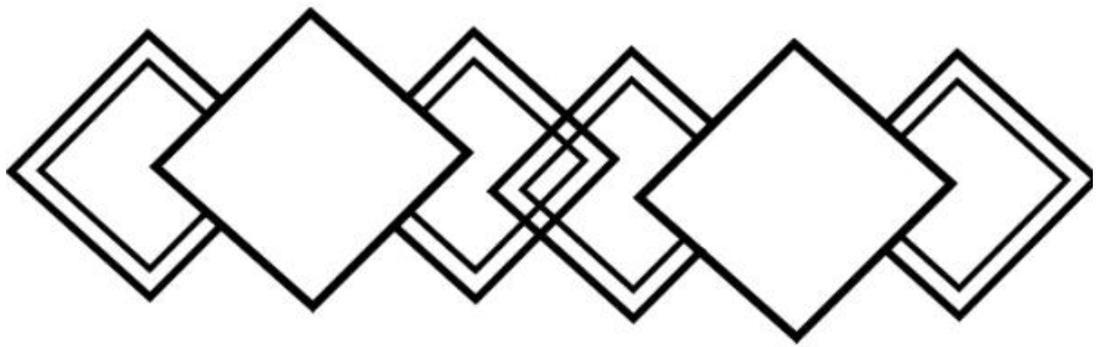
Data Total Fenol Kulit Manggis Segar dan Ekstrak Kulit Manggis (Dyahnugra & Widjanarko, 2015)

Sampel	Total fenol	
Kulit Manggis Segar	18668.92 ppm	18.67 ± 0.77 mg/g
Ekstrak Kulit Manggis	41123.88 ppm	41.12 ± 3.59 mg/g

*nilai rerata ± standar deviasi (SD)

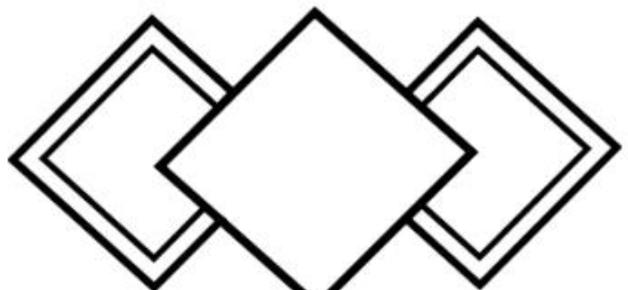
Dapat dilihat bahwa total fenol dalam ekstrak lebih tinggi hingga 2-3 kali lipat dibandingkan dengan kulit segar. Perbedaan antara total fenol pada kulit manggis segar dengan ekstraknya menandakan bahwa selama proses ekstraksi, senyawa-senyawa aktif yang tersimpan didalam sel keluar dan terangkut oleh pelarut yang masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Kandungan total fenol memiliki korelasi yang kuat dengan aktivitas antioksidan, dimana apabila total fenol memiliki nilai yang tinggi maka aktivitas antioksidan cenderung meningkat (Unzilarimbi, 2012).

Efek perlindungan ekstrak kulit manggis terhadap memori dicapai dengan variasi dosis mulai dari dosis 100 dan 200 mg/kgBB pada mencit, dosis 500, 1000, dan 2000 mg/kgBB pada tikus, dan juga dengan dosis 5000 ppm selama 8 bulan. Mekanisme pertama disebabkan karena manggis memiliki kapasitas antioksidan sehingga mampu meningkatkan kadar GSH, menurunkan IL-6 serum dan menurunkan kadar MDA pada jaringan otak dan darah serta menurunkan jumlah ROS seperti radikal OH^\bullet , O_2^\bullet , H_2O_2 , NO^\bullet , dan OONO^\bullet . Mekanisme kedua dicapai dengan cara menurunkan kematian sel-sel neuron melalui peningkatan BDNF dan menurunkan aktivitas caspase-3. Mekanisme ketiga didapatkan melalui kemampuannya untuk menekan aktivitas AChE dalam otak sehingga dapat meningkatkan memori. Perlindungan terhadap sel neuron dapat dicapai dengan cara meningkatkan jumlah ekspresi protein KPNB1 pada otak. Belum ditemukan dosis yang toksik hingga penggunaan dosis 500 mg/kgBB selama 84 hari (Wulan, 2015).



Bab 2

Senyawa Bioaktif Kulit Manggis dan Manfaatnya



Bab 2

Senyawa Bioaktif Kulit Manggis dan Manfaatnya

A. Ketersediaan Bioaktivitas dan Senyawa pada Kulit Manggis

Buah manggis memiliki kandungan gizi yang cukup tinggi di setiap bagiannya. Pada bagian daging buah kaya akan vitamin C, sakarosa, dekstrosa, dan levulosa. Adapun pada bagian kulit manggis mengandung senyawa xanthone, yang merupakan bioflavonoid dengan sifat sebagai antioksidan, antibakteri, antialergi, antitumor, antihistamin, dan antiinflamasi (Shabella, 2011).

Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggung jawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanthone. Senyawa xanthone yang telah teridentifikasi, diantaranya adalah 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3metil-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 (Jinsart, 1992). Ho et al. (2002) melaporkan senyawa xanthone yang diisolasi dari kulit buah manggis, ternyata juga menunjukkan aktivitas farmakologi yaitu garcinon E. Lebih lanjut, Jung et al. (2006) berhasil mengidentifikasi kandungan xanthone dari ekstrak larut dalam diklorometana, yaitu 2 xanthone terprenilasi teroksigenasi dan 12 xanton lainnya. Dua senyawa xanthone terprenilasi teroksigenasi adalah 8-hidroksikudraksanton G, dan mangostingon [7-metoksi-2-(3-metil-2butenil)-8-(3-metil-2-okso-3-butenil)-,3,6 trihidroksisanton]. Sedangkan ke 12 xanthone lainnya adalah kudraksanton G, 8-deoksigartanin, garsimangoson B, garsinonD, garsinon E, gartanin, 1-isomangostin,

alfamangostin, gamma- mangostin, mangostinon, smeachxanthon A, dan tovofillin A.

Hasil skrining fitokimia pada simplisia kulit buah manggis dan ekstrak etanol kulit buah manggis mengandung senyawa kimia golongan alkaloida, flavonoida, glikosida, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid (Pasaribu, Sitorus, & Bahri, 2012).

Tabel 2.1.

Hasil Identifikasi Golongan Senyawa Kimia Kulit Buah Manggis
(Poeloengan dan Praptiwi, 2010)

No.	Kandungan Kimia	Hasil Identifikasi
1.	Alkaloid	+
2.	Saponin	+
3.	Tanin	+
4.	Fenolik	+
5.	Flavonoid	+
6.	Triterpenoid	+
7.	Steroid	+
8.	Glikosida	+

Keterangan : + : senyawa terdapat pada ekstrak

1. Xanthone

Xanthone adalah senyawa organik dengan rumus molekul dasar $C_{13}H_8O_2$. Turunan senyawa xanthone banyak terdapat di alam dan berdasarkan penelitian telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan. Turunan senyawa xanthone yang paling banyak dikenal dan dimanfaatkan adalah yang berasal dari buah manggis. Turunan xanthone tersebut merupakan hasil metabolit sekunder dari buah manggis (Ji et al., 2007).

Berdasarkan strukturnya, xanthone tergolong senyawa aromatik sederhana, seperti *dibenzofuran*, *dibenzopyran*, dan *griseofulvin*. Ciri golongan ini adalah adanya inti kerangka *dibenzo- γ -pyron* yang menunjukkan dekatnya hubungan xanthone dengan flavonoid dan *chromomer*, turunan γ -*pyron*. Inti xanthone bebas berupa

kristal jarum tidak berwarna, tetapi jarang dijumpai di alam. Sedangkan yang sering dijumpai adalah bentuk turunan oksigenisasinya, sehingga umumnya xanthone yang diisolasi berbentuk kristal jarum berwarna kuning. Xanthone dan derivatnya dapat diisolasi dari *pericarp* kulit buah berupa *3-isomangostin*, *alpha-mangostin*, *beta-mangostin*, *gamma-mangostin*, *garcinone A*, *garcinone B*, *garcinone C*, *garcinone D*, *maclurin*, dan *mangostenol*.

Titik leleh xanton 173–176°C, sehingga ia tidak hilang kalau buah manggis dipanaskan di bawah suhu itu. Senyawa *hidroxyxanton* dapat larut dalam asam klorida pekat dan menghasilkan garam onium yang mudah terhidrolisis. Zat ini tidak bersifat basa, namun proses metilasi pada gugus hidroksi tersebut dapat meningkatkan kebasaannya. Demetoksi dapat terjadi dengan pemanasan menggunakan asam hidriodat, dengan atau tanpa penambahan asam asetat glasial atau dengan penambahan aluminium klorida dalam bentuk larutan benzen mendidih, atau dengan penambahan larutan klorobenzen. Jadi, karakteristik utama golongan xanton adalah sifat gugus karbonilnya yang inert terhadap pereaksi yang biasanya bereaksi dengan gugus karbonil.

Dalam tubuh manusia xanton berfungsi sebagai antioksidan, antiproliferasi, anti-inflamasi, dan antimikrobia. Xanthone adalah antioksidan kuat, yang sangat dibutuhkan untuk menyeimbangkan pro-oxidant di dalam tubuh dan lingkungan, yang dikenal sebagai radikal bebas. Sejumlah peneliti menjelaskan, kulit manggis matang mengandung *polyhydroxyxanton*, yang merupakan derivat *mangostin* dan β -*mangostin*, yang berfungsi sebagai antioksidan, antibakteri, antitumor, dan antikanker. Sifat antioksidan xanton melebihi vitamin E dan vitamin C yang selama ini

terkenal sebagai antioksidan tingkat tinggi (Yatman, 2012).

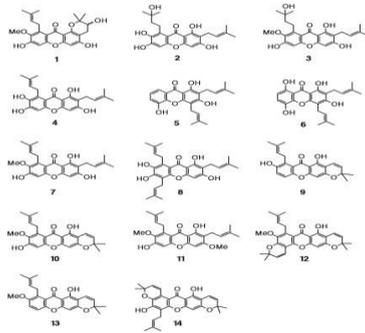
Hasil penelitian Martin (1980) menyatakan sifat antioksidan zat yang terdapat pada kulit manggis itu jauh lebih efektif jika dibandingkan dengan antioksidan pada buah rambutan dan durian. Sementara Martin dan Kanchanapoom (1998), Nakasone serta Paul (1998) menyatakan bahwa kulit buah manggis juga dapat digunakan sebagai obat. Nakatani et al. (2002) menyatakan bahwa dari hasil penelitiannya dengan sel tikus bahwa 5 mikrogram *gamma-mangostin* mampu menghentikan inflamasi dengan cara menghambat produksi enzim *cyclooxygenase -2* yang menyebabkan inflamasi. Bahkan, *gamma-mangostin* mempunyai efek antiinflamasi yang lebih baik dari obat antiinflamasi di pasaran. Matsumo et al. (2003) dari Institut Internasional Bioteknologi Gifu menyatakan bahwa 10 mikron/ml *alfa-mangostin* yang diisolasi dari kulit buah manggis mampu menghambat sel leukemia HL-60 pada manusia. Pada tahun 2002, para ilmuwan The National Research Institute of Chinese Medicine di Taiwan berhasil menemukan khasiat garcinone E (derivat xanton) yang sangat efektif untuk menghambat kanker hati, kanker lambung, dan kanker paru. Khasiat garcinone E jauh lebih efektif untuk menghambat sel kanker bila dibandingkan dengan obat kanker seperti *flauraucil*, *cisplatin*, *vincristin*, *metohotrexete*, dan *mitoxiantrone*.

Menurut Moongkarndi (2004) bahwa pericarp buah manggis dengan ekstrak kasar metanol efektif melawan kanker payudara. Ekstrak itu memberikan efek antiproliferasi yang dikaitkan dengan apoptosis pada lini sel kanker payudara dengan penentuan perubahan morfologi dan fragmenDNA oligonucleosomal. Xanthone merupakan senyawa kimia dengan manfaat antibakteri

yang cukup kuat dan memiliki kemampuan memperlambat replikasi sel pada bakteri dan juga sebagai antioksidan yang tinggi di kulit buah manggis (Joffrion, 2007).

Jiang (2004) dan Nakatani (2002) mengatakan bahwa xanthone dapat digunakan sebagai obat penyakit jantung dan penurun lipopolisakarida. Sebagai antimikrobal, kemampuan xanthone telah diuji oleh Suksamrarn (2003). Pemberian 6,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ derivat xanthone α -mangostin, β -mangostin, dan B- garcinone dapat menghambat bakteri TBC.

Senyawa xanthone sebagai antioksidan dapat menetralsir radikal bebas yang masuk atau diproduksi di dalam tubuh, mencegah penuaan organ tubuh, mencegah penyakit jantung, mencegah kanker dan kebutaan serta dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Sebenarnya fungsi utama antioksidan adalah menetralsir peroksida yang dikenal sebagai radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil karena kehilangan elektron. Untuk mencapai kestabilan, radikal bebas mengambil elektron dari molekul atau sel yang ada di dalam tubuh. Hal ini akan menyebabkan kerusakan pada sel tubuh, yang menyebabkan berbagai penyakit degeneratif seperti jantung koroner, aterosklerosis, osteoporosis, kanker, sirosis hati, alzheimer, obstruksi paru, diabetes, ginjal kronis, dan stroke (Putra, 2011). Xanthone tergolong senyawa fenolik yang memiliki ruktur cincin 6 atom karbon terkonjugasi ditandai dengan ikatan karbon rangkap sehingga memberikan struktur yang stabil. Turunan xanthone memiliki struktur yang hampir sama. Berikut rumus struktur xanthone dan turunannya



Gambar 2.1. Struktur Jenis-Jenis Turunan Xanthone : 1 = 11-hydroxy-1-isomangostin, 2 = garcinone C, 3 = garcinone D, 4 = γ -mangostin, 5, 8-deoxygartanin, 6 = gartanin, 7 = α -mangostin, 8 = garcinone E, 9 = demethylcalabaxanthone, 10 = 1,6-dihydroxy-7-methoxy-8-(3-methylbut-2-enyl)-60,60-dimethylpyrano(20,30:3,2)xanthone, 11 = β -mangostin, 12 = mangostenone A, 13 = calabaxanthone, 14 = tovophyllin B (Chaivisuthangkura et al., 2008)

Xanthone mampu menurunkan kadar kolesterol, penyebab utama penyakit jantung. Hasil pengujian seorang dokter di Jakarta menunjukkan bahwa kolesterol rata-rata tujuh pasiennya 201,85 mg/dl sebelum mengonsumsi ekstrak kulit buah manggis berubah menjadi 176,86 setelah mengonsumsinya. Rujukannya <200. Dalam hal ini, ekstrak xanthone itu telah menormalkan kadar kolesterol pasien. Pengaruh xanthone itu terlihat semakin nyata pada penurunan trigliserida dimana sebelum mengonsumsi ekstrak itu, trigliserida rata-rata mereka 245,43, tapi setelah mengonsumsinya menjadi 112,29. Rujukannya <150 mg/dl (Iswari, 2011).

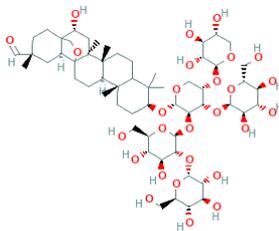
Kemampuan xanton menurunkan trigliserida menandakan bahwa zat itu mampu mencegah penyakit jantung karena trigliserida merupakan lipid yang berpengaruh terhadap kinerja jantung. Kandungan trigliserida yang tinggi disebut hipertrigliseridemia, memiliki kaitan dengan meningkatnya risiko penyakit jantung koroner, khususnya pada mereka yang

menderita masalah kesehatan lain.

Dari semuanya, α mangostin merupakan turunan xanthone yang paling banyak terdapat pada buah manggis dan memiliki kemampuan untuk menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon (Jung et al., 2006). Selain itu, senyawa turunan xanthone lainnya juga memiliki sifat-sifat fungsional lainnya seperti antibakteri (Suksamarn et al., 2003), antifungal (Gopalakrishnan et al., 1997), antiinflamasi (Nakatani et al., 2004), antioksidan (Jung et al., 2006), antiplasmodial (Mahabusarakam et al., 2006), dan aktivitas sitotoksik (Suksamarn et al., 2006).

2. Saponin

Saponin berfungsi sebagai antibakteri dengan jalan menghambat stabilitas dari membran sel tubuh bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri hancur. Mekanisme kerja saponin termasuk dalam kelompok antibakteri yang berfungsi meningkatkan tegangan permukaan pada dinding sel bakteri. Dinding sel akan mengalami peregangan yang sangat kuat dan kemudian mengakibatkan kerusakan membran sel yang pada akhirnya menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting untuk pertahanan hidup bakteri yaitu protein, asam nukleat, dan nukleotida (Darsana, Besung, & Mahatmi, 2012).



Gambar 2.2. Struktur senyawa saponin.

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Saponin#section=2D-Structure>)

3. Terpenoid

Terpenoid merupakan senyawa fenol yang bersifat lipofilik. Mekanisme kerja terpenoid adalah dengan jalur merusak membran sel. Terpenoid merupakan senyawa kimia yang terdiri dari beberapa unit isopren. Kebanyakan terpenoid mempunyai struktur siklik dan mempunyai satu gugus fungsi atau lebih. Terpenoid umumnya larut dalam lemak dan terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan. Senyawa terpenoid terdiri atas beberapa kelompok. Senyawa terpenoid ini adalah salah satu senyawa kimia bahan alam yang banyak digunakan sebagai obat.

Klasifikasi terpenoid berdasarkan jumlah unit isoprene. Monoterpenoid merupakan senyawa terpenoid yang paling sederhana terbentuk dari dua unit isopren dan merupakan dua komponen minyak atsiri yang berupa cairan tak berwarna, tidak larut dalam air, mudah menguap dan berbau harum. Sesquiterpenoid merupakan senyawa yang mengandung atom C₁₅, berfungsi sebagai fungisida. Diterpenoid merupakan senyawa yang mengandung atom C₂₀ yang berasal dari empat satuan isoprene. Senyawa terpenoid banyak yang berfungsi sebagai fungisida, racun terhadap serangga, ada juga senyawa diterpenoid yang berkerja sebagai obat antitumor karena efek sitotoksiknya dan ada yang mempunyai aktivitas antivirus.

Triterpenoid menunjukkan aktivitas fisiologi dan senyawa ini merupakan komponen aktif dalam tumbuhan obat yang telah digunakan untuk penyakit termasuk diabetes, gangguan menstruasi, patukan ular, gangguan kulit, kerusakan hati, dan malaria. Tetraterpenoid merupakan kelompok terpenoid yang disusun oleh delapan unit isopren (C₄₀). Tetraterpenoid yang paling dikenal adalah karotenoid contohnya adalah

β -karoten (Robinson,1995).

4. **Tanin**

Tanin (atau tanin nabati, sebagai lawan tanin sintetik) adalah suatu senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan, berasa pahit dan kelat, yang bereaksi dengan dan menggumpalkan protein, atau berbagai senyawa organik lainnya termasuk asam amino dan alkaloid. Tanin memiliki potensi antimikroba.

Mekanisme kerja tanin sebagai antimikroba berhubungan dengan kemampuan tanin dalam menonaktifkan adhesin pada sel mikroba (molekul yang menempel pada sel inang) yang terdapat pada permukaan sel (Noorhamdani, Endang, & Irwanto,2013). Senyawa ini juga memiliki bentuk kompleks dengan polisakarida di dinding sel bakteri (Hayati, Jannah, & Fasya, 2009).

5. **Flavonoid**

Flavonoid merupakan sebuah senyawa polar yang mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol dan aseton. Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol yang mempunyai sifat sangat aktif memperlambat pertumbuhan dari virus, bakteri, dan jamur. Senyawa kimia flavonoid pada umumnya bersifat antioksidan dan banyak yang telah dimanfaatkan sebagai salah satu komponen bahan baku dalam pembuatan obat-obatan (Naim, 2005). Flavonoid, merupakan kelompok senyawa fenol yang mempunyai kecenderungan untuk mengikat protein, sehingga mengganggu proses metabolisme (Ganiswara, 1995).

Tabel 2.2.
Senyawa dalam fraksi kloroform ekstrak methanol kulit
buah manggis yang diidentifikasi dengan GC-MS
(Putra, 2010)

No Puncak	Waktu	Nama Senyawa	Golongan Senyawa	% Relatif
1	7,30	α -copaene	Sesquiterpen Oid	0,14
2	9,25	Calarene	Sesquiterpen Oid	0,15
3	14,71	Methyl ester hexadecanoic acid	Ester alifatik	0,96
4	15,19	Hexadecanoic acid	Asam Karboksilat	1,22
5	16,31	Methyl linolelaidate	Ester alifatik	0,69
6	16,40	10-Octadecanoic acid, Methyl ester	Ester alifatik	1,32
7	16,69	Methyl stearate	Ester alifatik	0,20
8	16,86	9-octadecanoic acid	Asam Karboksilat	2,71
9	17,09	Stearic acid	Asam Karboksilat	1,14
10	20,08	Dinonyl ester 1,2- benzenedicarboxylic acid	Ester Aromatik	2,31
11	21,56	7-hexyl eicosane	Hidrokarbon alifatik	1,76
12	23,00	n-octacosane	Hidrokarbon alifatik	2,67
13	24,36	2,2,3,3,4,4,5,5- Actafluoropentyl ester decanoic acid	Ester alifatik	7,36
14	25,10	Dihydrocalozeyloxanone 3,19-bis	Ksanton	3,20
15	26,20	(trimethylsilyloxy- 3 α , 5 α -pregnane-20-one	Steroid	9,83
16	27,89	9,10-antracenedione	Antrakuinon	57,13
17	29,15	12-tricosanon	Keton	3,78
18	31,73	2,4,6,8-tetramethyl- 1-octacosanol	Alkohol	3,42

Tabel 2.3.

Senyawa dalam fraksi etil asetat ekstrak metanol kulit buah manggis yang diidentifikasi dengan GC-MS (Putra, 2010)

No. Puncak	Waktu retensi (menit)	Nama senyawa	Klas senyawa	% relatif
1	2,04	Benzyl chloride	Hidrokarbon aromatik terhalogenasi	9,61
2	7,68	1-dodecene	Hidrokarbon alifatik	4,53
3	9,37	2,4-dibromomesitylene	Hidrokarbon aromatik terhalogenasi	3,82
4	10,88	1-pentadecene	Hidrokarbon alifatik	8,94
5	11,67	2,4,6-tribromoaniline	Hidrokarbon aromatik terhalogenasi	12,61
6	13,40	1-hexadecene	Hidrokarbon alifatik	6,77
7	15,54	1-octadecene	Hidrokarbon alifatik	3,75
8	16,80	9-hexadecenoic acid	Asam karboksilat	5,05
9	17,04	9-octadecenoic acid	Asam karboksilat	3,07
10	17,44	1-nonadecene	Hidrokarbon alifatik	2,49
11	27,24	7h-furo 3,2:4,5 furo 2,3-c-xanthen-7-one	Ksanton	33,87
12	27,66	Versicolorin B	Kuinon	5,05

B. Manfaat Senyawa Bioaktif Kulit Manggis

1. Xanthone

Metabolit sekunder xanthone memiliki beragam aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antijamur, antibakteri, sitotoksitas, antiinflamasi, antihistamin, anti-HIV, dan antimalaria. Beberapa senyawa xanthone yang paling melimpah pada manggis merupakan α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garcinone E, dan gartanin. Senyawa-senyawa tersebut memiliki beragam aktivitas biologis yang bermanfaat dalam ranah kesehatan. Studi sebelumnya mengungkapkan bahwa α -mangostin adalah turunan xanthone yang paling melimpah dari ekstrak berair, aseton dan metanol dari manggis (Yang, Widowati dalam Novilla et al., 2016).

Selain penyakit infalamasi, penyakit seperti malaria juga dapat diobati oleh senyawa xanthone. Hal ini disebabkan, xanthone merupakan senyawa yang bersifat antioksidan dan dapat menghambat hem polimerase secara invitro sehingga diperkirakan mempunyai potensi sebagai antimalaria (Zarena, Chimnawang, Ignatushchenko dalam Tjahjani & Widowati, 2013). Aktivitas antioksidan yang dimiliki xanthone juga dapat mencegah komplikasi penyakit diabetes melitus (Kurniawati et al., 2014)

Luo & Lei, 2017 juga menyatakan bahwa α -mangostin, turunan senyawa xanthone, memiliki pengaruh terhadap model hewan yang terkena diabetes maupun manusia yang memiliki obesitas. Lee dalam Luo & Lei (2017) menyatakan bahwa α - mangostin dapat menghambat agent kontras yang menginduksi apoptosis sel epitel tubulus ginjal.

2. Saponin

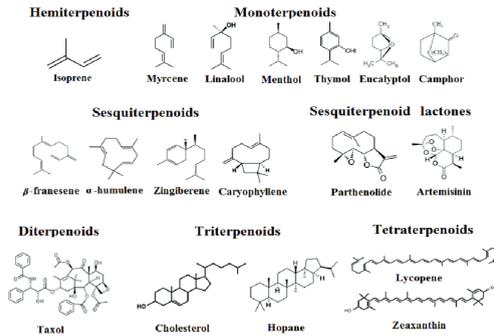
Senyawa saponin memiliki kemampuan untuk menghambat stabilitas dari membrane sel tubuh bakteri hingga bakteri tersebut hancur, maka dapat dikatakan bahwa saponin memiliki aktivitas antibakteri. Saponin bekerja dengan meningkatkan tegangan permukaan pada dinding sel suatu bakteri. Manfaat yang ditawarkan oleh senyawa saponin sangat luas, seperti yang dinyatakan oleh Haralampidis dalam Desai et al. (2009), beberapa di antaranya adalah berperan dalam kesehatan manusia, pestisida, insektisida dan aktivitas moluskisida, aksi alelopati, efek antinutrisi, rasa manis dan kepahitan, dan sebagai pelindung nabati yang mempertahankan tanaman dari serangan mikroba dan herbivora.

Berdasarkan Desai et al. (2009), efek biologis dari saponin terdiri dari efek terhadap permeabilitas sel membran, aktivitas hipoglikemik, efek terhadap metabolisme kolesterol, efek terhadap reproduksi hewan, aktivitas virusidal, aktivitas antiinflamasi, aktivitas hipolipidemik, aktivitas antijamur, dan aktivitas antimikroba. Aktivitas antijamur dari steroid saponin dikaitkan dengan bagian aglikon dan jumlah dan struktur unit monosakarida dalam rantai gula mereka (Yang dalam Desai et al., 2009)

3. Terpenoid

Terpenoid merupakan senyawa yang terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan dan telah banyak digunakan sebagai bahan obat-obatan. Umumnya terpenoid memiliki struktur siklik dan beberapa gugus fungsi.

Terpenoid bekerja dengan cara merusak membran sel. Roumondang dalam Astuti et al. (2017) menyatakan bahwa senyawa terpenoid mempunyai aktivitas sebagai antibakteri, penghambat sel kanker, inhibisi terhadap sintesis kolestrol, antiinflamasi, gangguan menstruasi, patukan ular, gangguan kulit, kerusakan hati, dan malaria.



Gambar 2.3. Macam-macam senyawa terpenoid(Abdallah & Quax, 2017)

Yang et al. (2020) menyatakan bahwa terpenoid memiliki beragam aktivitas farmakologi. Aktivitas tersebut terdiri dari antitumor, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, antimalaria, pencegahan penyakit kardiovaskular, dan efek hipoglikemik. Artemisinin, senyawa kelompok diterpene, dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri anaerob, bakteri fakultatif anaerob, bakteri mikroaerofilik, dan bakteri aerob. Aktivitas yang diberikan sesuai dengan konsentrasi yang dimiliki, dan aktivitasnya pun memiliki spesifitasnya tersendiri (Appalasamy et al.; Juteau et al.; Kim et al. dalam Yang et al., 2020).

Selain itu, artemisinin maupun turunannya juga menunjukkan daya hambat signifikan terhadap hepatitis B virus (HBV) dan hepatitis virus C (HVC) (Wohlfarth et al. dalam Yang et al., 2020). Tak hanya itu, artemisinin

juga dilaporkan mampu mengobati penyakit yang berhubungan dengan plasmodium, layaknya malaria. Creek et al. dalam Yang et al. (2020) menyatakan bahwa artemisinin diaktifkan oleh heme di tempat plasmodium dimetabolisme dengan kuat dan berikatan dengan protein parasit di plasmodium tubuh. Hal tersebut mengakibatkan protein menjadi tak aktif, dan plasmodium pun terbunuh.

4. **Tanin**

Okuda dalam Hadi et al. (2015) menyatakan bahwa manggis mengandung banyak kandungan tannin, yakni sekitar 11,8%. Tanin merupakan senyawa turunan polifenol yang memiliki aktivitas antitumor, antibakteri, dan antiplasmin. Selain itu, Tanin dapat melindungi sitoplasma karena memiliki molekul yang dapat membentuk kompleks dengan protein sehingga mampu menginaktivasi enzim dan protein pengganggu (Murray dalam Hadi et al., 2015).

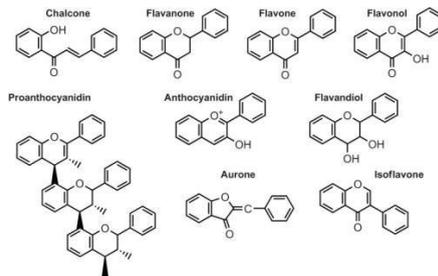
Dilaporkan bahwa aktivitas antimikroba terhadap beberapa mikroba dari tannin memiliki konsentrasi hambat minimum pada rentang 4,0 mg/ml hingga 5,5 mg/ml, sementara konsentrasi bunuh minimum (KBM) pada rentang 4,5 mg/ml hingga 6,0 mg/ml (Banso dalam Hadi et al., 2015).

Fraga-Corral et al. (2020) menyatakan bahwa senyawa tannin mengandung aktivitas antioksidan, antimikroba, antivirus, antiinflamasi, dan antihelmintik. Aktivitas antihelmintik diduga berasal dari struktur dan komposisinya (Hoste et al., Hoste et al., dalam Fraga-Corral et al., 2020). Sementara, untuk aktivitas antimikroba, Sakanaka et al. dalam Fraga-Corral et al. (2020) menyatakan bahwa jumlah gugushidroksil yang lebih besar tampaknya mempengaruhi kapasitas antimikroba yang lebih kuat. Flavonol dengan cincin

trihidroksi B, seperti gallo catechin, menghasilkan penghambatan bakteri yang lebih besar seperti Clostridium botulinum dibandingkan dengan cincin dihidroksi B, layaknya katekin. Jumlah hidroksil yang melimpah juga terbukti mempengaruhi aktivitas antioksidan menjadi lebih kuat (Ariga et al. dalam Fraga-Corral et al., 2020). Untuk aktivitas antivirus, Au et al. dalam Fraga-Corral et al. (2020) melaporkan bahwa tanin mencegah replikasi virus melalui proses inhibisi berdasarkan aktivitas transkriptase, protease, dan integrase mereka.

5. Flavonoid

Senyawa flavonoid termasuk ke dalam golongan fenol dan memiliki kemampuan menghambat perkembangan virus, bakteri, maupun jamur. Senyawa ini dapat larut dalam etanol dan methanol yang merupakan pelarut polar. Menurut Widowati dalam Widowati et al. (2013) aktivitas antioksidan yang tinggi mendapat kontribusi dari senyawa polifenol dan flavonoid yang tinggi.



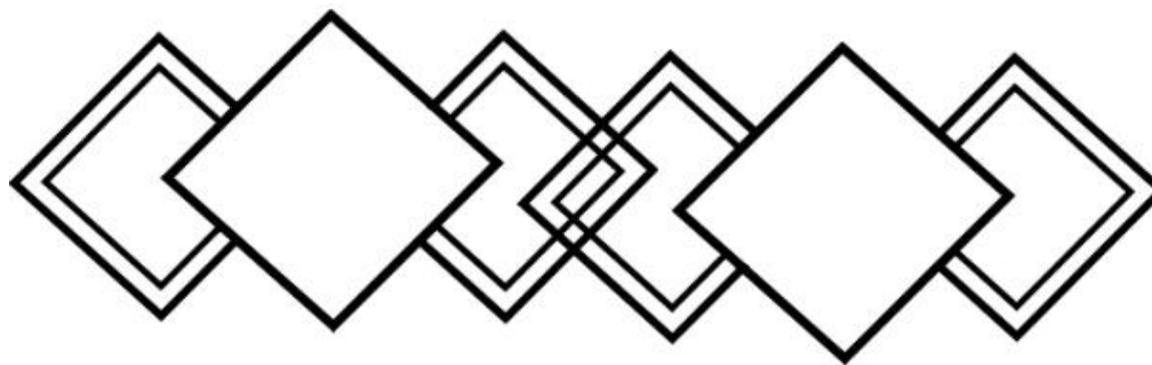
Gambar 2.4. Struktur Jenis-Jenis Turunan Flavonoid (dari kiri ke kanan) : 1 = kalkon, 2 = flavanon, 3 = flavon, 4 = flavonol, 5= proantosianidin, 6 = antosianidin, 7 = flavandiol, 8 = auron, 9 = isoflavon (<https://www.creative-proteomics.com/services/flavonoids-analysis-service.htm>)

Karak (2019) menyatakan bahwa senyawa flavonoid memiliki beberapa aktivitas biologis yang berguna bagi kesehatan manusia. Aktivitas yang pertama merupakan antioksidan, dimana flavonoid merupakan

salah satu senyawa fitokimia yang dapat menghambat sumber penyebab suatu penyakit.

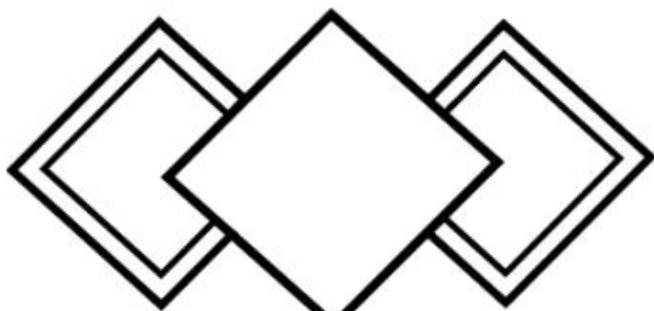
Selain antioksidan, flavonoid juga memiliki aktivitas antiinflamasi. Flavonoid memiliki peran dalam mengobati penyakit inflamasi seperti leukemia, sepsis, asma, selerosis, dan atherosclerosis. Flavonoid juga dapat menghambat fosfo-di-esterase yang terdapat dalam aktivasi sel.

Selain antioksidan, antivirus, dan antibakteri, flavonoid juga dilaporkan memiliki aktivitas antikanker. Flavonoid dapat memodulasi beberapa enzim yang berbeda dan reseptor dalam jalur transduksi sinyal yang berkaitan dengan proliferasi sel, differensiasi, apoptosis inflamasi, angiogenesis, dan metastasis. Inilah yang membuat flavonoid mampu mengganggu inisiasi, promosi, maupun progresi dari suatu kanker.



Bab 3

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antioksidan



Bab 3

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis sebagai Antioksidan

A. Penyakit Akibat Radikal Bebas

Menurut Zeyada dan Huy dalam Widowati et.al (2013), penyakit degeneratif seperti kanker, radang sendi, dan gangguan autoimun dapat ditangani oleh senyawa antioksidan. Penyakit tersebut terjadi karena adanya kerusakan jaringan atau stress oksidatif. Senyawa antioksidan dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan karena dapat melindungi sel dari kerusakan tersebut.

Rani & Yadav dalam Berawi & Agverianti (2017) menyatakan bahwa stress oksidatif merupakan keadaan dimana radikal bebas dengan antioksidan tidak seimbang, yaitu jumlah radikal bebas lebih besar dibandingkan dengan antioksidan. Stress oksidatif berhubungan erat dengan proses inflamasi sistemik, proliferasi sel endotel, apoptosis, serta vasokonstriksi. Stress oksidatif dapat memicu beragam penyakit khususnya penyakit degeneratif layaknya kanker, diabetes melitus, aterosklerosis yang merupakan penyebab penyakit jantung koroner ataupun gagal jantung.

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antioksidan

Dalam Moongkarndi et al. (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Selanjutnya, Weecharangsan et al. (2006) menindaklanjuti hasil penelitian tersebut dengan melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50 dan 95%, serta etil asetat. Metode yang digunakan adalah penangkapan radikal bebas 2,2-

difenil-1-pikrilhidrazil. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas, dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar. Berkaitan dengan aktivitas antioksidan tersebut, kedua ekstrak tersebut juga mampu menunjukkan aktivitas neuroprotektif pada sel NG108-15.

Seiring dengan hasil tersebut, Jung et al. (2006) melakukan penelitian aktivitas antioksidan dari semua senyawa kandungan kulit buah manggis. Dari hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa-senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah 8- hidroksiku draxanton, gartanin, alpha-mangostin, gamma-mangostin dan smeathxanton A.

Antioksidan pada manggis paling banyak ditemukan di bagian kulit. Hampir 50 jenis antioksidan dapat ditemukan pada kulit manggis antara lain xanthone, α -mangostin, γ mangostin, pectin, tannin, catechin, resin, zat pewarna, dan getah yang warnanya kuning (Arazo et al., 2011; Palakawong et al., 2010).

Kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas dipercaya berperan besar pada proses penuaan dan memicu berbagai macam penyakit degeneratif seperti kanker (Percival, 1998). Senyawa-senyawa yang tergolong radikal bebas memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan di orbital terluarnya, menyebabkannya bersifat sangat reaktif, mampu menyerang sel sehat dalam tubuh sehingga menyebabkannya kehilangan struktur dan fungsinya (Percival, 1998; Halliwell & Gutteridge, 1999). Sumbernya bisa berasal dari lingkungan (eksternal), contohnya polusi, asap rokok, dan penggunaan obat-obatan tertentu; ada pula yang memang diproduksi oleh sel tubuh selama proses metabolisme (internal) dalam bentuk spesi oksigen reaktif (SOR) dan spesi nitrogen reaktif (SNR) (Percival, 1998).

Sebenarnya, SOR dalam jumlah sedikit sangat

bermanfaat bagi kesehatan, misalnya mengurangi peradangan dan membunuh bakteri, akan tetapi dalam jumlah banyak malah memberikan kerugian karena sangat mudah bereaksi dengan dinding sel, DNA, protein, enzim, dan molekul-molekul kecil lainnya, menyebabkan sel kehilangan fungsinya (Widyastuti, 2010). Keadaan semacam ini dinamakan stress oksidatif. Pemicunya dapat berupa hal sepele seperti kurang istirahat, mengakibatkan metabolisme berlangsung terlalu cepat, sehingga dihasilkan SOR dan SNR yang berlebih, ditambah pola hidup tidak sehat seperti merokok dan mengkonsumsi alkohol, diperparah faktor lingkungan yang kurang bagus yang banyak mengandung polusi (Percival, 1998).

Antioksidan, senyawa yang mampu menstabilkan radikal bebas berperan sebagai garis pertahanan terluar dalam menghadapi serangan radikal bebas. Oleh karena itu keberadaannya sangat vital dalam menjaga kesehatan tubuh (Percival, 1998). Menurut Kosasih (2004), antioksidan menetralkan radikal bebas dengan cara melengkapi kekurangan elektron yang dimilikinya, sehingga tidak reaktif lagi.

Antioksidan secara alami diproduksi dalam tubuh dalam bentuk enzim. Akan tetapi, dengan meningkatnya paparan radikal bebas, terutama yang bersumber dari luar, perlu adanya tambahan asupan antioksidan untuk mengimbangnya (Muchtadi, 2013). Antioksidan yang berasal dari luar tubuh (eksogen) diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu antioksidan alami dan antioksidan buatan (Hurrell, 2003).

Dalam proses metabolisme tubuh, terjadi reaksi oksidasi dan reduksi sehingga terbentuk radikal bebas yang bersifat oksidator dengan oksigen yang reaktif. Karena kereaktifannya, radikal bebas itu akan mengoksidasi zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh, sehingga menyebabkan

sejumlah jaringan tubuh rusak. Contohnya, kulit jadi keriput karena kehilangan elastisitas kolagen serta ototnya. Lalu muncul bintik- bintik berupa pigmen kecokelatan atau flek pada kulit. Juga dapat muncul kepikunan, parkinson, atau alzheimer karena dinding sel saraf yang terdiri atas asam lemak tak jenuh ganda merupakan sasaran empuk radikal bebas.

Oleh karena mudah teroksidasi, radikal bebas, dalam hal ini radikal peroksil (ROO) akan mengoksidasi xanthone dengan cepat, sehingga radikal peroksil itu akan berubah menjadi R-H. Perubahan itu terjadi karena molekul oksigen direduksi oleh garsinon B sebagai derivat xanthone. Reaksinya dapat menghambat radikal bebas dari berbagai jenis. Oksigen reaktif dari beberapa contoh radikal bebas, seperti H_3C (carbon-centered), R, R_2NO (nitrogen-centered), RO, H_3COO (O_2 -centered), atau ROO, dapat dihilangkan oleh xanthone jenis garsinon B atau parvixanthone dalam proses oksidasi, sehingga senyawa bermanfaat dapat berfungsi.

Dalam reaksi xanthone dengan radikal bebas itu, R berubah jadi RH, dan reaksi akan membuat molekul A menjadi tidak aktif. Demikian juga RO. Dengan adanya xanthone (garsinon B atau parvixanthone-1), posisi A diganti sehingga reaksi berubah menjadi ROH, yang dapat menjaga zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh menjadi berfungsi dengan baik untuk menjaga kesehatan. Hal yang sama juga terjadi pada ROO, yang dalam proses reaksi itu berubah menjadi ROOH (Yatman, 2012).

Xanthone yang diekstrak dari manggis merupakan senyawa dengan efek antioksidan kuat yang melindungi LDL dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Hal ini membantu mencegah pembentukan plak yang menyumbat arteri penyebab penyakit jantung. Antioksidan dapat membantu mengobati kerusakan sel akibat oksidasi radikal bebas, menghambat proses penuaan, dan mencegah

penyakit degeneratif (Tjahjaningtyas, 2011).

Kebutuhan akan antioksidan eksogen, terutama antioksidan alami menjadi sangat penting mengingat paparan radikal bebas dari lingkungan yang semakin menjadi-jadi. Apalagi setelah tersebarnya fakta mengejutkan bahwa antioksidan buatan dapat meningkatkan terjadinya karsinogenesis, kebutuhan akan antioksidan alami mengalami peningkatan (Rohman & Riyanto, 2005). Penelitian mengenai hal ini semakin gencar, terutama pada fitonutrien yang telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan.

Aktivitas antioksidan senyawa-senyawa golongan xanthone dari ekstrak kulit manggis diteliti menggunakan metode pemerangkapan radikal 2,2- diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) *radical scavenging activity*, *ferric thiocyanate method*, dan metode reduksi 2,20- azino-bis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid (ABTS). Yoshikawa et al. (1994) menemukan bahwa ekstrak methanol dari kulit manggis menunjukkan hasil positif pada uji aktivitas pemerangkapan radikal DPPH. Dengan metode yang berbeda, yaitu metode *ferric thiocyanate*, alfa dan gamma mangostin terbukti menunjukkan aktivitas antioksidan (Yoshikawa et al., 1994; Fan and Su, 1997). Penelitian aktivitas antioksidan yang dilakukan oleh Tachakittirungrad et al. terhadap 24 sampel ekstrak tumbuhan dalam metanol, salah satunya kulit manggis menggunakan metode uji ABTS menempatkan kulit manggis di urutan ketiga setelah daun jambu batu (*troloxequivalent antioxidant capacity* (TEAC) = 4.908 ± 0.050 mM/mg) dan kulit rambutan (TEAC = 3.074 ± 0.003 mM/mg) dengan nilai aktivitas antioksidan terukur sebesar 3.001 ± 0.016 mM trolox equivalents/ mg extract. Jung, yang berhasil mengekstrak 14 jenis xanthone dari ekstrak kulit manggis, di antaranya 8-hydroxycudraxanthone G (1) mangostingone (2), cudraxanthone G (3), 8-deoxygartanin (4), garcimangosone B (5), garcinone D (6), garcinone E (7),

gartanin (8), 1-isomangostin (9), α -mangostin (10), γ -mangostin (11), mangostinone (12), smeathxanthone A (13), dan tovophyllin A (14) menemukan bahwa komponen xanthone terbanyak adalah α dan γ -mangostin. Berdasarkan hasil pengukuran aktivitas antioksidan yang dilakukan menggunakan metode pemerangkapan radikal bebas peroksinitrit terhadap ke-14 jenis xanthone tersebut, hanya empat jenis yang memberikan hasil negatif, yaitu cudraxathone, 8-deoxigartanin, mangostinone dan tovophyllin A. Penelitian aktivitas antioksidasi ekstrak methanol kulit manggis dilakukan oleh Moongkarndi terhadap sel kanker payudara (SKBR3) menggunakan uji 3-(4,5 dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MMT). Konsentrasi ekstrak bervariasi (0–50 $\mu\text{g/ml}$) dikultur selama 48 jam. Hasilnya keberadaan ekstrak dengan konsentrasi rendah (5 $\mu\text{g/ml}$) sampai sedang (20 $\mu\text{g/ml}$) dapat menghambat produksi SOR oleh sel SKBR3 secara drastis, sedangkan penggunaan konsentrasi tinggi (40 $\mu\text{g/ml}$) mampu membunuh sel tersebut.

Williams et al. (1995) menemukan bahwa α -mangostin mengurangi radikal tembaga atau peroksil yang disebabkan oksidasi pada lipoprotein densitas rendah (LDL) manusia. Mereka juga menemukan bahwa α -mangostin: (i) dosis-tertentu memperpanjang jeda waktu diena terkonjugasi pada 234 nm; (ii) menurunkan produksi thiobarbituric reactive substances (TBARS); dan (iii) mengurangi konsumsi α -tocopherol yang disebabkan oleh oksidasi LDL. Kenyataannya, konsumsinya juga menurun oleh turunan sintesis α -mangostin. Penulis juga menemukan bahwa aktivitas antioksidan α -mangostin bisa dimodifikasi secara struktural. Misalnya, mengganti C-3 dan C-6 dengan turunan aminoetil menyebabkan meningkatnya aktivitas antioksidan, sedangkan menggantinya dengan metil, propanadiol, asetat atau nitril menghasilkan penurunan aktivitas antioksidan (Mahabusarakam et al., 2000). Selanjutnya nilai IC_{50} (μM) untuk pemerangkapan ONOO^- pada 7,12-dimetilbenz[α]anthracene-uji kultur organ tubuh tikus yang diinduksi untuk berbagai xanthone ditentukan oleh Jung et al.

(2006). α -mangostin merupakan salah satu senyawa yang memiliki kapasitas tertinggi untuk memerangkap ONOO- dengan 12,2 μ M bertentangan dengan 3.1 μ M untuk kontrol positif DL-penicillamine.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dungir, Katja, dan Kamu (2012), aktivitas penangkalan radikal bebas dari ekstrak kulit buah manggis dapat diukur dengan pengujian radikal DPPH yaitu dengan mereaksikan 0,5 mL ekstrak kulit buah manggis dengan 2 mL larutan DPPH dan absorbansinya diukur pada λ 517 nm yang merupakan panjang gelombang maksimum. Ekstrak kulit buah manggis memiliki kemampuan sebagai penangkal radikal bebas yang sangat baik, hal ini terlihat pada Gambar 1. Aktivitas penangkal radikal dibuktikan dengan perubahan warna ungu menjadi warna kuning, dan ketika ekstrak ditambahkan larutan DPPH, ekstrak metanol menunjukkan aktivitas penangkal yang lebih besar ditandai dengan langsung seketika berubahnya warna ungu menjadi warna kuning ketikaditambahkan DPPH.

Hasil perhitungan nilai IC₅₀ dari masing-masing ekstrak dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1.

Persamaan regresi dan nilai IC₅₀ dari ekstrak kulit buah manggis (Dungir, Katja, dan Kamu (2012))

No	Ekstrak	Persamaan	R ²	IC ₅₀	Konsentrasi mg/L
1	AK	y= 54,18x - 85,28	0,820	2,496862	346,73
2	AB	y= 57,71x - 94,11	0,770	2,497141	346,73
3	MK	y= 43,36x - 21,47	0,966	1,648293	44,9
4	MB	y= 47,35x - 32,42	0,978	1,740655	54,95

Berdasarkan data pada tabel, besarnya aktivitas antioksidan ditandai dengan besarnya nilai IC₅₀, yaitu konsentrasi larutan sampel yang dibutuhkan untuk

menghambat 50% radikal bebas DPPH. Semakin kecil nilai IC_{50} maka semakin besar aktivitas penangkal radikal bebas DPPH.

Berdasarkan hal tersebut maka uji aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode DPPH terhadap ekstrak metanol dan air pada konsentrasi 100, 200, 400, dan 600 mg/L untuk penentuan nilai IC_{50} dapat dilihat bahwa ekstrak metanol kulit buah manggis memiliki potensi penangkal radikal yang relatif besar, dengan konsentrasi yang kecil yaitu 44,49 mg/L dan 54,45 mg/L sudah dapat menangkal radikal bebas sebesar 50%. Untuk ekstrak air sampel kering dan basah, nilai konsentrasi ekstrak yang dapat menangkal 50% radikal bebas berturut-turut adalah 346,73 mg/L dan 346,73 mg/L. Artinya pada konsentrasi tersebut ekstrak air sampel kering dan basah sudah memiliki potensi sebesar 50% dalam menangkal radikal bebas.

Dampak α -mangostin pada sistem pertahanan antioksidan seperti pada peroksidasi lipid selama infark miokard pada tikus yang diinduksi oleh isoproterenol dievaluasi oleh Devi Sampath dan Vijayaraghavan (2007). Hasil evaluasi ini menyatakan bahwa ada penurunan signifikan pada enzim antioksidan glutathione-S- transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx), katalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) dan mengurangi glutathione (GSH) setelah pengobatan dengan isoproterenol (150 mg/kg selama 2 hari). Sebaliknya, ada peningkatan yang luar biasa pada enzim serum, termasuk creatine phosphokinase (CPK), laktat dehidrogenase (LDH), glutamat piruvat transaminase (GPT), glutamat oksaloasetat transaminase (GOT) dan peroksida lipid. Setelah diuji secara histopatologis, tikus yang diobati dengan isoproterenol menunjukkan perubahan nekrotik di jaringan, bersamaan dengan infiltrasi intens neutrofil. Perubahan ini berkurang secara signifikan oleh pretreatment 6 hari sebelumnya dengan α -mangostin (200

mg/kg) dan 2 hari bersamaan dengan pemberian isoproterenol. Efek pelindung xanthone terhadap peroksidasi lipid dan menuju sistem pertahanan antioksidan selama luka akibat infark miokard pada tikus seperti yang telah ditunjukkan. Selain itu, oksida nitrat (NO) juga dihambat secara signifikan dari lipopolisakarida (LPS)-merangsang sel RAW 264.7, dan penghambatan menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 12,4 µM (Chen et al., 2008).

Efek yang baik dari pemberian eksogen α -mangostin terhadap katekolamin β -adrenergik-diinduksi toksisitas kardiovaskular, terutama berkenaan dengan membran ATPase, lysosomal hydrolases dan mediator inflamasi ekspresi TNF- α dan cyclooxygenase-2 (COX-2) pada tikus albino telah dieksplorasi oleh Devi Sampath dan Vijayaraghavan (2007). Hasil induksi selama 2 hari pada tikus dengan isoproterenol (150 mg/kg berat badan, i.p.) menunjukkan aktivitas peningkatan serum dan cairan lysosomal hidrolase (β -d-glukuronidase, β -d-galaktosidase, β -d-N-acetylglucosaminidase, asam fosfatase dan cathepsin-D). Apalagi di dalam pemberian hati ISO tikus, tingkat jantung pada sodium dan kalsium menunjukkan kenaikan yang signifikan, seiring dengan penurunan tingkat potassium dan aktivitas abnormal fosfatase terikat membran (Na⁺ -K⁺ ATPase, Ca²⁺ ATPase dan Mg²⁺ ATPase). Ekspresi jantung TNF- α dan COX-2 yang dievaluasi menggunakan Western blotting menunjukkan peningkatan yang signifikan pada tikus dengan ISO-intoxicated. Pengobatan pra-kerja oral 8 hari dengan α -mangostin (200 mg/kg berat badan) mengurangi kelainan ini secara signifikan dan mengembalikan tingkatnya mendekati normal bertentangan dengan kelompok tikus ISO-intoxicated. Pelestarian integritas membran miokardium serta pelepasan ekspresi TNF- α dan COX-2 yang tidak konsisten oleh α -mangostin dimungkinkan dengan mengurangi secara efektif stres

oksidatif yang diinduksi oleh ISO dan kerusakan sel. Peran cytoprotective dari α - mangostin dibuktikan dengan restorasi seluler normal.

Efek renoprotektif α -mangostin pada cisplatin(CDDP)-nefrotoksisitas diinduksi pada tikus dievaluasi oleh Pérez-Rojas et al. (2009). 12,5 mg/kg/hari, mis. dari α -mangostin dikelola selama 10 hari (7 hari sebelum dan 3 hari setelahnya diinjeksi CDDP). Pada hari ke-7, tikus- tikus itu diobati dengan satu injeksi CDDP (7.5 mg/kg, i.p.). Setelah 3 hari, tikusnya dibunuh. Efek dari α - mangostin termasuk redaman disfungsi ginjal, stres oksidatif/nitrosatif dan kerusakan struktural. Senyawa ini juga mengurangi penurunan ekspresi katalase dan peningkatan tingkat mRNA dari TNF- α serta TGF- β . Singkatnya, redaman stres oksidatif/nitrosatif, tanda inflamasi dan fibrotik serta pelestarian aktivitas katalase melekat pada efek renoprotektif α -mangostin pada nefrotoksisitas akibat CDDP.

Pérez-Rojas et al. (2009) menemukan kemampuan α -mangostin untuk memerangkap oksigen singlet, anion superoksida dan anion peroksinitrit dengan cara yang tergantung konsentrasi. Sebaliknya, senyawa tersebut tidak mampu memerangkap radikal hidroksil dan hidrogen peroksida. α -mangostin juga mampu memperbaiki kematian neuron yang disebabkan oleh asam 3-nitropropionat (3-NP) dengan cara yang tergantung konsentrasi. Efek protektif α -mangostin ini terkait dengan perbaikan formasi oksigen reaktif 3-NP yang diinduksi.

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sánchez-Pérez et al. (2010) untuk mengevaluasi kemampuan α -mangostin dalam melindungi tubulus proksimal sel epitel ginjal (LLC-PK1) dari cisplatin CDDP-kematian apoptosis yang diinduksi, sel diinkubasi dengan 5 μ M α -M dan 100 μ M CDDP selama 24 jam. Hasilnya menunjukkan bahwa perubahan berikut ini dilemahkan oleh α -mangostin:

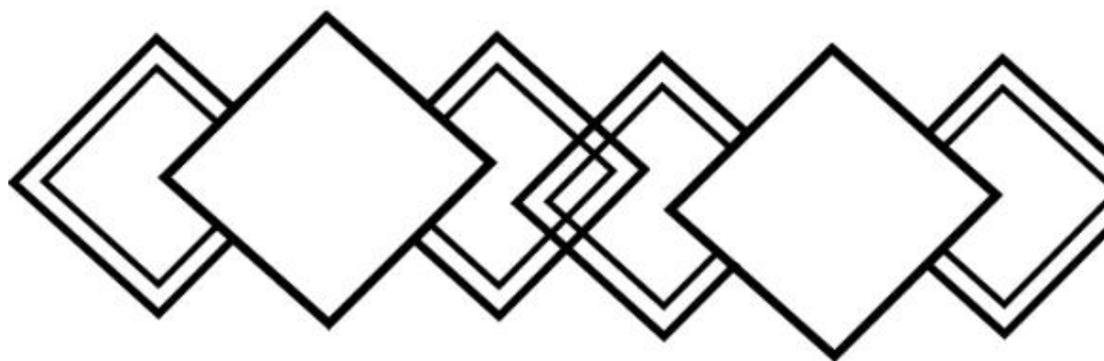
kematian sel apoptosis, depleksi glutathione, serta peningkatan spesies oksigen reaktif dan ekspresi p53 yang diinduksi oleh CDDP. Efek preventif α -mangostin pada CDDP yang diinduksi kematian apoptosis disebabkan oleh penghambatan ekspresi p53 dan generasi ROS.

Efek protektif α -mangostin pada kerusakan reperfusi jantung diselidiki oleh Buelna-Chontal et al. (2011). Temuannya mengindikasikan bahwa α -mangostin menjaga mekanika kerja jantung, mengurangi area infark serta mencegah penurunan kadar ATP jantung dan tingkat fosfokreatin dalam myocardium reperfusi. Efekperlindungan khusus dari xanthone ini berafiliasi dengan pengurangan stres oksidatif. Apalagi pengobatan dengan α -mangostin telah ditemukan untuk mencegah hal berikut: reperfusi cedera yang diinduksi oksidasi protein (yaitu kandungan protein karbonil), berkurangnya kandungan glutathione dan peroksidasi lipid (yaitu kandungan malondialdehida dan 4-hydroxynonenal).

Dalam penelitian Widowati et al. (2014), dilakukan penelitian uji antioksidan dari ekstrak kulit manggis (EKM). Pengukuran kapasitas antioksidan dilakukan menggunakan uji ABTS+ 2, 2-Azinobis-(3 ethylbenzothiazolin-6-asam sulfonat) radikal bebas garam diammonium. Pada hasil ditunjukkan bahwa senyawa bioaktif α -mangostin, β -mangostin, dan EKM menghasilkan aktivitas antioksidan yang baik dengan nilai IC₅₀ berturut-turut sebesar 15,93 μ g/ml; 2,348 μ g/ml; 4,468 μ g/ml.

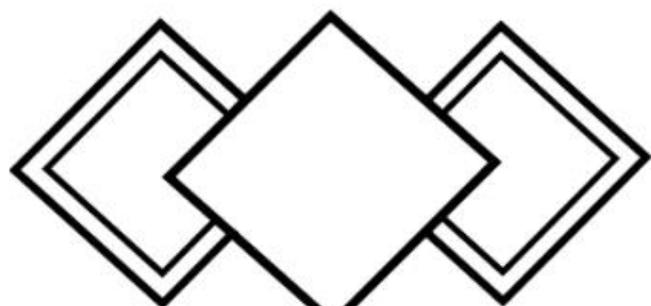
Aktivitas antioksidan dilaporkan banyak ditemukan dari kulit buah seperti rambutan, manggis, kelapa, apel, anggur, dan jeruk. Pada penelitian yang dilakukan Widowati et al. (2013), aktivitas antioksidan dibandingkan antara ekstrak kulit manggis dengan berbagai tablet effervescent. Beberapa konsentrasi dari kedua sampel diberlangsungkan uji aktivitas DPPH. Tablet effervescent dari ekstrak manggis

dibuat dalam enam formula yang berbeda. Tablet effervescent termasuk dalam kategori baik jika memiliki kekerasan 4-8 kg, waktu dispersi yang cepat, dan waktu alir yang rendah. Pada hasil uji, didapatkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi dihasilkan dari ekstrak kulit manggis, kemudian diikuti oleh tablet effervescent formula-4 dan formula-3. Perbedaan antara aktivitas antioksidan ekstrak kulit manggis dengan seluruh formula tablet effervescent dapat dikatakan sangat signifikan. Aktivitas antioksidan semakin meningkat seiring bertambahnya konsentrasi ekstrak. Walau begitu, terdapat pengurangan aktivitas antioksidan pada tablet disebabkan dari proses produksi yang harus dilalui. Aktivitas antioksidan tersebut didapatkan dari senyawa xanthon, polifenol, dan flavonoid dalam manggis. Walau memiliki aktivitas penangkap DPPH yang lebih rendah, tablet effervescent memiliki nilai superoksida dismutase yang lebih tinggi.



Bab 4

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiinflamasi



Bab 4

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiinflamasi

A. Inflamasi

Inflamasi merupakan suatu respons protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau aktivitas mikrobiologik. Kulit adalah bagian tubuh yang mengalami kontak langsung dengan lingkungan sehingga lebih mudah mengalami luka dan infeksi oleh patogen yang berakibat pada inflamasi (Tia Santika Dewi et al., 2015).

Proses peradangan melibatkan perubahan aliran darah, peningkatan permeabilitas, penghancuran jaringan melalui aktivasi dan migrasi leukosit dengan sintesis reaktif turunan oksigen (ledakan oksidatif) dan sintesis lokal mediator inflamasi (Shah et al. dalam Widowati et al., 2016)

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Inflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan proses perlindungan sel darah putih bersama senyawa kimia lain dalam melindungi tubuh dari infeksi benda asing, seperti bakteri dan virus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa xanthone dalam kulit manggis memiliki sifat antiinflamasi pada tikus percobaan. Selain itu, α -mangostin pada kulit manggis mampu mencegah aktivitas enzim ciklooxygenase (COX), yaitu enzim penanda adanya inflamasi pada tubuh (Putra, 2011).

Penelitian mengenai aktivitas antiinflamasi dari kulit buah manggis sampai saat ini baru dilakukan pada tahapan *in vitro* dan untuk tahap *in vivo* baru pada penelitian dengan metode tikus terinduksi karagenen. Dari hasil penelitian

diduga bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas anti-inflamasi adalah gamma-mangostin. Gamma-mangostin merupakan xanthone bentuk diprenilasi tetraoksigenasi. Nakatani et al. (2002) melakukan penelitian aktivitas anti-inflamasi in vitro dari gamma mangostin terhadap sintesa PGE2 dan siklooksigenase (COX) dalam sel glioma tikus C6. Kedua senyawa dan enzim tersebut merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi. Gamma-mangostin menghambat secara poten pelepasan PGE2 pada sel glioma tikus C6 yang diinduksi Ca^{2+} ionophore A23187. Gamma-mangostin menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE2 dalam mikrosomal, ini ada kemungkinan penghambatan pada jalur siklooksigenase. Pada percobaan enzimatik in vitro, senyawa ini mampu menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2. Namun, senyawa tersebut tidak mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap (1) fosforilasi sinyal ekstraseluler p42/p44 yang diinduksi A23187, yang mengatur protein kinase teraktivasi kinase/mitogen, dan (2) pelepasan [14C]-asam arakidonat dari sel yang terlabel [14C]-AA tersebut. Dari penelitian ini, gamma mangostin mempunyai aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat aktivitas siklooksigenase (COX). Lebih lanjut, Nakatani et al. (2004) mengkaji pengaruh gamma-mangostin terhadap ekspresi gen COX-2 pada sel glioma tikus C6. Gamma mangostin menghambat ekspresi protein dan mRNA COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, namun tidak berefek terhadap ekspresi protein COX-1. Lipopolisakarida berfungsi untuk stimulasi fosforilasi inhibitor kappaB (IkappaB) yang diperantarai IkappaB kinase, yang kemudian terjadi degradasi dan lebih lanjut menginduksi translokasi nukleus NF-kappaB sehingga mengaktifasi transkripsi gen COX-2. Berkaitan dengan itu, gamma mangostin tersebut juga menghambat aktivitas IkappaB kinase dan menurunkan degradasi IkappaB dan fosforilasi yang diinduksi LPS. Pada

luciferase reporter assay, senyawa tersebut menurunkan aktivasi NF-kappaB diinduksi LPS dan proses transkripsi gen COX-2 yang tergantung daerah promoter gen COX-2 manusia. Temuan tersebut didukung hasil penelitian *in vivo*, gamma mangostin mampu menghambat inflamasi udem yang diinduksi karagenen pada tikus. Dari penelitian ini dapat dibuat resume: gamma mangostin secara langsung menghambat aktivitas enzim Ikappa B kinase, untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen COX-2 (gen target NFkappaB), menurunkan produksi PGE2 dalam proses inflamasi.

Zat antiinflamasi dapat mencegah peradangan oleh sel kanker atau tumor. Martin (1980), Kanchanapoom (1998), serta Nakasone dan Paul (1998) menyatakan, kulit buah manggis dapat digunakan sebagai pencegah dan pengobat kanker. Penelitian Nakatani pada tahun 2002 dari Departemen Farmasi Universitas Tohoku, Jepang, menunjukkan, pemberian 5 *microgram gamma-mangostin* kepada 5 ekor tikus mampu menghentikan inflamasi dengan menghambat produksi enzim cyclooxygenase-2 (COX-2) penyebab inflamasi. *Gamma-mangostin* mempunyai efek antiinflamasi yang lebih baik daripada obat antiinflamsi yang dijual di pasaran. Matsumoto (2003) menyatakan bahwa 10 mikron/ml alpha-mangostin yang diisolasi dari kulit manggis mampu menghambat sel leukemia HL-60 pada manusia.

Tabel 4.1
Sifat anti-inflamasi, antialergi, dan analgesik dari α -mangostin
(Ibrahim et al., 2016)

Dampak	Referensi
Depresi CNS (ptosis, sedasi, penurunan aktivitas motorik, potensiasi waktu tidur pentobarbital, anestesi eter) pada mencit dan tikus Efek antiuker yang signifikan pada tikus	Shankaranarayan et al. (1979)
Larangan anafilaksis sistemik, imunositoadherensi pada marmut dan tikus, dan penghambatan respon primer dan sekunder dari artritis yang diinduksi adjuvan pada tikus Histaminergic dan agen penghambat reseptor serotonergik α -Mangostin menekan kontraksi yang diinduksi histamin pada aorta toraks kelinci dan trakea marmut dengan dosis tergantung. Penghambatan 12-human lipoxygenase (12-LOX)	Shankarana rayan et al. (1979) Gopalakrishnan et al. (1980)
α -Mangostin menekan degranulasi di Ag-mediaktivasi reseptor IgE pada sel RBL-2H3 leukemia basofilik tikus melalui jalur SYK / PLC γ / PKC	Chairungsrilerd et al. (1996) Chairungsrilerd et al. (1996)
Aktivitas anti-inflamasi dengan penghambatan sintase NO yang dapat diinduksi dan sitotoksitas terhadap garis sel makrofag monosit leukemia tikus (RAW 264,7 se	Deschamps et al. (2007) Itoh et al. (2008)
Aktivitas analgesik dan antinosiseptif α -Mangostin menghambat mediator alergi pada sel mast yang diturunkan dari sumsum tulang	Chen et al. (2008) Cui et al. (2010) Chae et al. (2012)

Menurut Shankaranarayan et al. (1979) beragam efek farmakologis dari α -mangostin dan turunannya [yaitu 3- O-methyl mangostin, 3,6-di-O-methyl mangostin, 1- isomangostin (IM), mangostin triacetate (MT), mangostin 3,6-di-O-(tetraasetil) glukosida (MTG) dan mangostin-6,6- di-O-glukosida (MOG)] pada hewan percobaan. α - mangostin diketahui dapat menghasilkan depresi SSP pada mencit dan tikus; karakteristik depresi ini meliputi sedasi, ptosis, penurunan aktivitas motorik, potensiasi waktu tidur pentobarbital dan anestesi eter. Selain itu, berdasarkan hasil karaginan yang diinduksi edema pangkal paha, implanasi pelet dan teknik kantong granuloma, α -mangostin menghasilkan antiinflamasi yang menonjol. Aktivitas pada tikus, melalui rute intraperitoneal dan oral. Sebenarnya, aktivitas antiinflamasi ini juga hadir pada tikus bilateral adrenalectomi. Tidak ada efek stabilisasi membran *mast cell* yang diproduksi oleh senyawa tersebut, dan hal itu tidak mencegahnya. Efek degranulasi dari polymyxin B, diazoxide dan Triton X-100 pada sel mastase peritoneal tikus secara in vitro. Waktu protrombin tikus albino juga tidak berubah. Akhirnya, pemberian amangostin pada tikus menunjukkan aktivitas antioksidan yang cukup besar.

Efek α -mangostin dalam mencegah anafilaksis sistemik dan imunofisiensi pada kelinci percobaan dan tikus ditunjukkan dalam sebuah studi oleh (Gopalakrishnan et al., 1980). Studi ini juga menemukan bahwa senyawa ini, yang diisolasi dari kulit manggis, juga dapat menghambat respon primer dan sekunder dari artritis yang diinduksi oleh ajuvan pada tikus.

Menurut Chairungsrierd et al. (1996) menunjukkan kemampuan ekstrak metanol dari pericarp buah manggis untuk menghambat kontraksi toraks aorta kelinci histamin dan serotonin. Para penulis menyatakan bahwa α -mangostin adalah agen penghambat reseptor histaminergik, sedangkan

γ -mangostin adalah agen penghambat reseptor serotonergik. Kelompok penelitian yang sama mengevaluasi efek α -mangostin terhadap kontraksi aorta torasik kelinci dan trakea marmut yang diinduksi oleh histamin. Hasil menunjukkan bahwa baik dengan atau tanpa simetidin (antagonis reseptor H₂- histamin), α -mangostin dapat menekan kontraksi bergantung pada dosis disebabkan oleh histamin. Kontraksi yang dimediasi oleh reseptor histamin H₁ juga dicegah. Sebagai tambahan, reseptor antagonis histamin H₁ yang mengikat sel-sel otot halus aorta tikus, [3H] mepiramin, juga ditekan secara kompetitif oleh α - mangostin.

Deschamps et al. (2007) menunjukkan kemampuan α -mangostin untuk menghambat lipoksigenase 12- manusia (12-LOX) pada nilai IC₅₀ 0,58 μ M. Transduksi sinyal intraselular yang diaktifkan oleh reseptor IgE menyebabkan mediator sinyal inflamasi seperti histamin dilepaskan, yang merupakan peristiwa utama dalam sejumlah respons alergi. Informasi ini menjadi dasar untuk (Itoh et al., 2008) untuk menunjukkan bahwa degranulasi aktivasi IgE yang dimediasi Ag dimediasi oleh α -mangostin pada sel basofil leukemia tikus RBL- 2H3. Penulis menyarankan agar penekanan jalur SYK/PLCcs/PKC memainkan peran utama dalam mekanisme penghambatan degranulasi oleh α -mangostin. Selain itu, Chen et al. (2008) menunjukkan efek signifikan α -mangostin dalam penghambatan lipopolisakarida yang distimulasi produksi NO dan sitotoksisitas garis sel makrofag monosit tikus leukemia(RAW 264,7 sel). Pada 3-25 μ M α -mangostin, jumlah produksi NO diukur terus menerus dan nilai IC₅₀ nya sebesar 12,4. Produksi PGE₂ pada lipopolisakarida yang diaktifkan sel RAW 264.7 juga dikurangi secara signifikan oleh α -mangostin, dengan nilai IC₅₀ 11,08 μ M. Untuk mengetahui efek xanthone ini, induksi sintase nitratoksida inducible serta ekspresi enzim COX diukur. Konsentrasi α -mangostin diketahui dapat

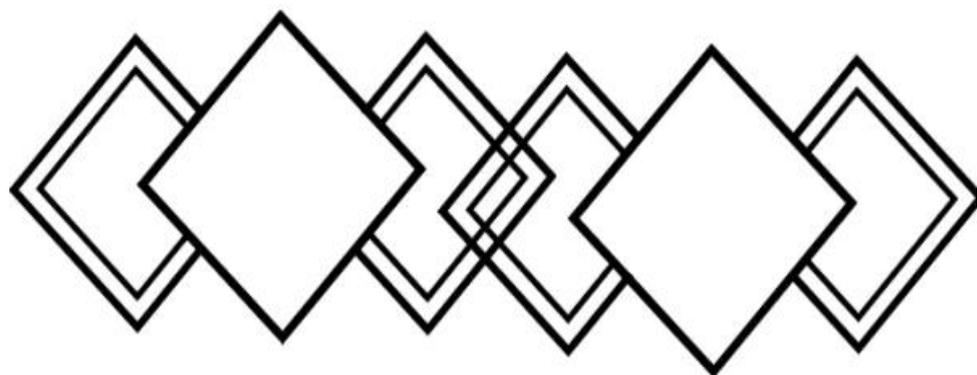
mengurangi induksi iNOS tergantung kondisi. 1 $\mu\text{g/mL}$ lipopolisakarida digunakan untuk mengaktifkan sel RAW 264.7 selama 12 jam dan aktivitas iNOS pada makrofag RAW 264.7 yang diaktifkan diamati menjadi terhambat dengan lemah setelah perlakuan 24 jam dengan 5 $\mu\text{g/mL}$ α -mangostin. Karagenase diinduksi edema pada tikus digunakan untuk mengevaluasi efek antiinflamasi α -mangostin. Baik α -mangostin dan sulindac (senyawa referensi) berpotensi menghambat edema kuku. Namun, α -mangostin bertindak lebih cepat, menunjukkan penghambatan potensial pada perlakuan 3jam dibandingkan dengan 5 jam pengobatan dengan sulindac. Menurut Cui et al. (2010) menunjukkan bahwa 25 mg/kg intragastrik (α) α -mangostin menghasilkan efek analgesik pada hot-plate.

Selain itu, hasilnya menunjukkan efek *antinociceptive* perifer dan sentral yang potensial yang diberikan oleh α -mangostin pada mencit. Selanjutnya, α dan γ -mangostin yang diisolasi dievaluasi in vitro untuk sifat anti-inflamasi dan resistansi insulinnya pada LPS yang menginduksi adiposit manusia. Baik α dan γ -manggis secara signifikan menurunkan ekspresi TNF- α , IL- β , IL-6, IL-8, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*), dan TLR-2 (Toll-like receptor). Selain itu, kedua senyawa tersebut menghambat pengaktifan MAP-kinase (*mitogen-activated protein*), c-jun NH₍₂₎-terminal kinase, kinase terkait sinyalekstraselular, dan p38. Mereka juga menetralkan aktivasi aktivitas protein c-Jun dan activator (AP)-1 secara signifikan. γ -mangostin saja menghambat LPS-mediated I κ B- α degradasi dan aktivitas NF- κ B. Hal ini juga mencegah penindasan LPS yang dimediasi oleh serapan glukosa yang diinduksi insulin dan *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* (PPAR- γ) dan ekspresi gen adiponektin. Hasil ini menunjukkan bahwa mangostin (α dan γ) menghambat inflamasi LPS dan resistensi insulin pada adiposit manusia, mungkin dengan

menghambat aktivasi kinase MAP, NF- κ B, dan AP-1 (Bumrungpert et al., 2009). Isoform dari mangostin (α dan γ) secara signifikan menghambat aktivitas LPS yang menginduksi NO dan PGE₂ pada RAW264.7 makrofag dengan konsentrasi IC₅₀ 3,1 dan 6,0 μ M. Tingkat mRNA α -mangostin menekan kadar iNOS dan COX-2 secara akut; γ -mangostin hanya menekan ekspresi iNOS. Selain itu, kedua isoform juga menghambat pelepasan TNF- α dan IL-4 dengan nilai IC₅₀ berkisar antara 31,8 sampai 64,8 μ M konsentrasi. Hasil ini menunjukkan bahwa mangostin (α dan γ) menggunakan efek antiinflamasi melalui penghambatan pelepasan NO dan PGE₂, namun efeknya moderat melalui TNF- α dan IL-4 (Chen et al., 2008; Tewtrakul et al., 2009).

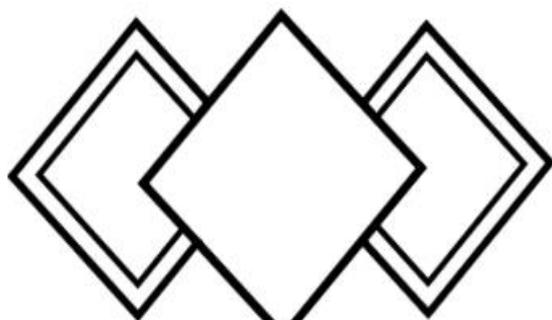
Dalam Widowati et al. (2016), penelitian terkait senyawa dalam manggis dilakukan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi pada sel RAW 264,7. Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan melalui penghambatan produksi mediator inflamasi, yang terdiri dari COX-2, IL-6, dan IL-1 β . Beberapa penyakit seperti sepsis, hepatitis kronis, dan aterosklerosis dapat dipicu oleh berlangsungnya produksi media inflamasi yang berlebihan. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari ekstrak kulit manggis, dan senyawa xanthone (α -mangostin dan γ -mangostin). Konsentrasi α -mangostin dan γ -mangostin sebesar 100 μ M tidak digunakan karena bersifat toksik terhadap RAW 264,7. Pada uji sitotoksitas didapatkan hasil bahwa ekstrak kulit manggis (20, 10, 5 μ g/mL), α -mangostin (75, 50, 25 μ g/mL), dan β -mangostin (75, 50, 25 μ g/mL) menunjukkan aktivitas hambat pada seluruh mediator inflamasi. Aktivitas hambat paling besar terhadap COX-2 dihasilkan dari konsentrasi tertinggi ekstrak kulit manggis dan α -mangostin, yaitu sebesar 54.59 \pm 6.09% dan 52.13 \pm 2.61%. Selain pada COX-2, ekstrak kulit manggis konsentrasi 20 μ g/mL juga menunjukkan aktivitas hambat

paling baik pada IL-6. Sementara, penghambatan produksi IL-1 β ditunjukkan oleh seluruh sampel. Selain ketiga mediator inflamasi sebelumnya, pengujian juga dilakukan terhadap konsentrasi NO. Penurunan konsentrasi NO dapat berperan sebagai antiinflamasi karena ketika jumlahnya berlebih dapat memediasi proinflamasi yang bersifat merusak. Pada pengujian ini, seluruh sampel menunjukkan aktivitas hambat. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa aktivitas antiinflamasi dapat ditemukan dari ekstrak kulit manggis, α -mangostin, dan γ -mangostin.



Bab 5

Manfaat Ekstrak Kulit manggis Sebagai Antibakteri, Antijamur, dan Antivirus



Bab 5

Manfaat Ekstrak Kulit manggis Sebagai Antibakteri, Antijamur, dan Antivirus

A. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antibakteri, Antijamur, dan Antivirus

1. Antibakteri

Beberapa hasil penelitian tentang manfaat senyawa *xanthone* memperlihatkan bahwa *xanthone* bersifat antimikroba terhadap MRSA (*methicillin resistant staphylococcus aureus*) yaitu bakteri yang telah kebal terhadap obat antibiotik yang dapat menyebabkan infeksi parah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivitas *xanthone* dalam kulit manggis terhadap pertumbuhan *staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik metisilin. *Xanthone* juga memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas kapang/jamur penyebab penyakit atau fitopatogenik (Putra, 2011).

Penelitian yang dilakukan Romas, Rosyidah, dan Aziz (2015) menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana l*) dengan menggunakan etanol 95% dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, 60%, dan 80% mempunyai daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Sedangkan untuk bakteri *Escherichia coli* ekstrak kulit buah manggis tidak menghambat pertumbuhan bakteri tersebut.

Suksamrarn et al. (2003) bersama kelompoknya asal Thailand, melakukan penelitian potensi antituberkulosa dari senyawa *xanton* terprenilasi yang diisolasi dari kulit buah manggis. Seperti pada hasil

penelitian sebelumnya, alfa mangostin, gamma-mangostin dan garsinon B juga menunjukkan aktivitas paling poten pada percobaan ini. Ketiga senyawa tersebut menghambat kuat terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hasil temuan tersebut ditindaklanjuti peneliti asal Osaka Jepang, Sakagami et al. (2005). Fokus pada alfa-mangostin, kali ini senyawa tersebut diisolasi dari kulit batang pohon untuk memperoleh jumlah yang besar. Alfa-mangostin aktif terhadap bakteri *Enterococci* dan *Staphylococcus aureus* yang masing masing resisten terhadap vancomisin dan metisilin. Ini diperkuat dengan aktivitas sinergisme dengan beberapa antibiotika (gentamisin dan vancomisin) terhadap kedua bakteri tersebut. Sementara itu, Mahabusarakam et al. (2006) melakukan pengujian golongan xanthone termasuk mangostin, pada *Plasmodium falciparum*. Hasil menunjukkan bahwa mangostin mempunyai efek antiplasmodial level menengah, sedangkan xanthone terprenilasi yang mempunyai gugus alkilamino menghambat sangat poten.

Tabel 5.1.
Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) Ekstrak Kulit Buah Manggis (Poeloengan & Praptiwi, 2010)

Konsentrasi	Media Pertumbuhan			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25922		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	1	2	1	2
5	-	-	-	-
2,5	-	-	-	-
2	-	-	-	-
1,5	+	+	-	-
1	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+

Keterangan : + : ada pertumbuhan bakteri
- : tidak ada pertumbuhan bakteri

Hasil pada Tabel 5.1. menunjukkan bahwa konsentrasi hambat minimum (KHM) ekstrak kulit buah manggis terhadap *Staph. aureus* dan *Staph. epidermidis* adalah 2% (Poeloengan & Praptiwi, 2010).

Hasil pengamatan terhadap aktivitas antimikroba fraksi-fraksi dari ekstrak metanol kulit buah manggis disajikan pada Tabel 5.2. Hasil penelitian Putra (2010) ini menunjukkan hanya fraksi kloroform dan fraksi etil asetat yang mempunyai aktivitas antimikroba terhadap *L. mesenteroides* dan *L. plantarum*, sedangkan fraksi heksana dan n-butanol tidak menunjukkan aktivitas antimikroba sama sekali. Terhadap *L. mesenteroides*, fraksi kloroform menunjukkan aktivitas lebih rendah dibandingkan fraksi etil asetat, sedangkan terhadap *L. plantarum*, antara fraksi kloroform dan etil asetat tidak menunjukkan aktivitas yang berbeda nyata. Hasil ini menunjukkan senyawa-senyawa yang terdapat pada fraksi etil asetat memiliki daya antimikroba yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang ada pada fraksi kloroform. Hasil penelitian Kang *et al.*, (2006) pada ekstrak etanol ketumbar juga menunjukkan bahwa fraksi yang paling aktif terhadap *Bacillus subtilis* dan *Bacillus cereus* adalah fraksi etil asetat. Beltrame *et al.* (2002) melaporkan bahwa fraksi ekstrak metanol *Cissus sicyoides* yang efektif terhadap *B. Subtilis* adalah fraksi etil asetat. Machado *et al.* (2002) melaporkan bahwa fraksi yang paling aktif dari ekstrak etanol buah *Punica granatum* terhadap *S.Aureus* adalah fraksi etil asetat, yang mana senyawa aktif dominan yang terkandung di dalamnya adalah senyawa turunan fenol yaitu *punicalagin*.

Tabel 5.2.

Aktivitas antimikroba fraksi-fraksi ekstrak metanol kulit buah manggis terhadap *L. mesenteroides* dan *L. Plantarum*

Fraksi	Diameter zona penghambatan (mm)	
	<i>L. mesenteroides</i>	<i>L. plantarum</i>
Heksana	0	0
Kloroform	10,1 ± 0,4 ^b	8,2 ± 0,3 ^a
Etil asetat	13,4 ± 2,7 ^a	11,0 ± 3,0 ^a
n-Butanol	0	0

0 = tidak menunjukkan aktivitas antimikroba

^{a-b} Nilai dengan notasi yang sama pada kolom yang sama menunjukkan tidak berbeda nyata pada uji BNT 5% Nilai diameter zona penghambatan ± deviasi standar(n=3)

Data analisis GC-MS yang dilakukan Putra (2010) untuk mengidentifikasi senyawa fraksi kloroform terdapat pada Tabel 5.3. Sebanyak 18 senyawa yang teridentifikasi, dan setelah dilakukan penggolongan senyawa tersebut dapat digolongkan menjadi 10 golongan yaitu golongan antrakuinon, ester alifatik, steroid, asam karboksilat, hidrokarbon alifatik, keton alkohol, ksanton, ester aromatik, dan seskuiterpenoid.

Antrakuinon merupakan komponen yang paling dominan dalam fraksi kloroform ekstrak metanol kulit buah manggis yaitu 57,13%. Senyawa ini diduga sebagai komponen antimikroba kunci dalam fraksi tersebut. Kazmi *et.al.* (1994) menyatakan antrakuinon dari *Cassia italica* memiliki sifat antimikroba terhadap *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium pseudodiphthericum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas pseudomalliae*. Menurut Cowan (1999), kuinon memiliki kisaran antimikroba yang sangat luas karena disamping merupakan sumber radikal bebas, juga dapat membentuk kompleks dengan asam amino nukleofilik dalam

protein sehingga dapat menyebabkan protein kehilangan fungsinya. Kuinon bereaksi dengan protein adesi bulu-bulu sel, polipeptida dinding sel, dan eksoenzim yang dilepaskan melalui membran.

Komponen-komponen lain yang diduga ikut menunjang aktivitas antimikroba fraksi kloroform ekstrak metanol kulit buah manggis adalah steroid, asam karboksilat, keton, alkohol, ksanton, dan seskuiterpenoid (Cowan, 1999; Casas-Campillo et al., 1961; Black, 2005).

Ksanton diduga merupakan komponen antimikroba kunci pada fraksi etil setat ekstrak metanol kulit buah manggis. Gopalakrishnan et al. (1997) melaporkan senyawa ksanton dari kulit buah manggis dapat menghambat pertumbuhan kapang seperti *Fusarium oxysporum*, *Alternaria tenuis*, *Dreschlera oryzae*. Ksanton yang diisolasi dari akar tumbuhan seperti *Hypericum roeperanum* dan *Hypericum brasiliense* dilaporkan memiliki daya antimikroba terhadap *Candida albicans* dan *Cladosporium cucumerinum* (Dweck, 2005; Rocha et al. 1994).

Mekanisme aktivitas antimikroba ksanton diduga karena reaksi gugus karbonil pada ksanton dengan residu asam amino pada protein membran sel, enzim ekstraselular maupun protein dinding sel, yang menyebabkan protein kehilangan fungsinya. Cheftel et al. (1985) menyatakan gugus karbonil dari suatu senyawa keton dapat berinteraksi dengan gugus amino non-terionisasi (seperti gugus α -amino terminal atau gugus ϵ -amino residu lisin) dari suatu protein.

Komponen lain yaitu kuinon, asam karboksilat dan hidrokarbon aromatik terhalogenasi diduga juga ikut mendukung aktivitas antimikroba dan fraksi etil asetat ekstrak metanol kulit buah manggis.

Sebuah studi oleh Sundaram et al. (1983) tentang sifat antibakteri dan antijamur α -mangostin serta empat turunannya menemukan bahwa bakteri berikut sangat rentan

terhadap xanthone: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* dan *Bacillus subtilis*. *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* dan *Escherichia coli* menunjukkan kerentanan moderat. Konsentrasi hambat minimum, yaitu konsentrasi antimikroba terendah yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang terlihat setelah inkubasi semalaman, dari α -mangostin masing-masing antara 12,5 dan 50 $\mu\text{g/mL}$ dan antara 1 dan 5 $\mu\text{g/mL}$ untuk bakteri dan jamur. Berikut ini adalah urutan efisiensi antibakteri dan antijamur: α -mangostin > isomangostin > 3-Omethylmangostin > 3, 6-di-O-methyl mangostin. Di sisi lain, mangostin triacetate tidak menunjukkan aktivitas apapun.

Linuma et al. (1996) mengevaluasi beberapa xanthone yang diisolasi dari pericarp buah manggis untuk efek penghambatannya terhadap pertumbuhan *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA). Temuan menunjukkan kemanjuran tinggi α -mangostin, dengan nilai MIC berkisar antara 1,57 dan 12,5 $\mu\text{g/mL}$. Sebuah studi oleh Gopalakrishnan et al., 1997 menunjukkan aktivitas hambat α -mangostin yang tinggi terhadap tiga jamur phytopathogenic, yaitu *Fusarium oxysporum vasinfectum*, *Alternaria tenuis* dan *Drechslera oryzae*, dengan menggunakan 1, 10, 100 dan 1000 ppm pada medium kultur. Modifikasi dalam bioaktivitas senyawa diamati mengikuti substitusi pada cincin A dan C.

Suksamrarn et al. (2003) melakukan penelitian tentang xanthone terprenilasi yang diperoleh dari pericarp buah manggis untuk menguji potensi anti-TBC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada nilai MIC 6,25 $\mu\text{g/mL}$, α -mangostin menunjukkan efek penghambatan potensial terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

Sakagami et al. (2005) menemukan aktivitas penghambatan α -mangostin melawan *Enterococci Resisten Vankomisin* (VRE) dengan nilai MIC 6,25 serta melawan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dengan nilai

MIC 12,5 µg/mL. Sebagai tambahan, Chin & Kinghorn (2008) menunjukkan kemanjuran tinggi mangostin dalam hal aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus* yang resisten methicillin (MRSA) dengan nilai MIC 1,95 µg/mL dan nilai MBC 3,91 µg/mL.

Aktivitas α -mangostin terhadap mikroorganisme terpenting yang terlibat dalam candidiasis oral, yaitu *Candida albican*, dibandingkan dengan Clotrimazole dan Nystatin diperiksa oleh Kaomongkolgit et al., 2009. α -mangostin menunjukkan keefektifan pada konsentrasi hambat minimum 1.000 µg/ml dan konsentrasi fungisida minimum (MFC) sebesar 2.000 µg/ml, menunjukkan efisiensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan Clotrimazole dan Nistatin. Dalam menentukan sitotoksitasnya, terungkap bahwa pada 4.000 µg/ml, α -mangostin tidak beracun untuk fibroblas gingiva manusia selama 480 menit. Oleh karena itu, α -mangostin dapat menjadi agen yang menjanjikan dalam mengobati kandidiasis oral karena toksisitas rendah dan aktivitas antijamur kuat.

Arunrattiyakorn et al. (2011) mempelajari metabolisme mikroba α -mangostin yang diisolasi dari *Garcinia Mangostana L* pada jamur dan menemukan bahwa dua jamur memetabolisme α -mangostin; yaitu *Colletotrichum gloeosporioides* (EYL131) dan *Neosartorya Spathulata* (EYR042). Empat metabolit berikut dihasilkan sebagai hasil dari inkubasi α -mangostin dengan *C. gloeosporioides* (EYL131): mangostin 3- sulfat, (2) Manggis 6-sulfat, (3) 17,18-dihidroksimangostanin 6-sulfat, (4) Isomangostanin 3-sulfat (5). Analisis data spektroskopi digunakan untuk menjelaskan struktur senyawa yang diisolasi.

Berdasarkan penelitian pengujian aktivitas antiacne nanopartikel ekstrak kulit buah manggis yang dilakukan oleh Rismana et al. (2013), diketahui bahwa ekstrak etanol 70% kulit buah manggis dapat menghambat pertumbuhan

Propionibacterium acnes dengan konsentrasi minimal penghambatan sebesar 0,31% seperti yang dapat dilihat pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3.
Zona hambat beberapa sampel terhadap *Propionibacterium acnes* (Rismana, 2013)

No	Sampel	Diameter zona hambat (mm)					
		5	2,5	1,25	0,63	0,31	0,16
1	Ekstrak etanol 70% kulit manggis	11	11	10	9	7	6
2	Metanol	6	-	-	-	-	-
3	Kitosan nanopartikel	6	6	6	6	6	6
4	Clindamisin	-	-	6	-	-	-

Tabel 5.4.
Zona hambat senyawa α -mangostin terhadap *Propionibacterium acnes* (Rismana, 2013)

No.	Konsentrasi (%)	Diameter zona hambat (mm)
1	0,2	10
2	0,1	10
3	0,05	10
4	0,025	8
5	0,0125	8
6	0,006	6

Berdasarkan data pada Tabel 5.4, senyawa α -mngostin menunjukkan aktivitas antimikroba yakni dapat menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes* dengan konsentrasi penghambatan minimal 0,0125%. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa α - mangostin merupakan salah satu senyawa yang berperan dalam aktivitas antimikroba dan dapat dijadikan sebagai senyawa marker pada ekstrak kulit buah manggis.

2. Antijamur

Sebuah studi oleh Sundaram et al. (1983) tentang

sifat antibakteri dan antijamur α -mangostin serta empat turunannya menemukan bahwa jamur berikut sangat rentan terhadap xanthone: *Epidermophyton floccosum*, *Alternaria solani*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.* dan *Cunninghamella echinulata*, sedangkan yang ditemukan cukup rentan adalah *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium sp.*, *Fusarium roseum* dan *Curvularia lunata*. Konsentrasi hambat minimum, yaitu konsentrasi antimikroba terendah yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang terlihat setelah inkubasi semalaman, dari α -mangostin masing-masing antara 12,5 dan 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan antara 1 dan 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ untuk bakteri dan jamur. Berikut ini adalah urutan efisiensi antibakteri dan antijamur: α -mangostin > isomangostin > 3-Omethyl mangostin > 3,6-di-O-methyl mangostin. Di sisi lain, mangostin triacetate tidak menunjukkan aktivitas apapun.

Sebuah studi oleh Gopalakrishnan et al. (1997) menunjukkan aktivitas hambat α -mangostin yang tinggi terhadap tiga jamur phytopathogenic, yaitu *Fusarium oxysporum vasinfectum*, *Alternaria tenuis* dan *Drechslera oryzae*, dengan menggunakan 1, 10, 100 dan 1000 ppm pada medium kultur. Modifikasi dalam bioaktivitas senyawa diamati mengikuti substitusi pada cincin A dan C. α -mangostin juga menunjukkan aktivitas anti-jamur terhadap *Candida albicans* yang menyebabkan kandidiasis. Hal ini secara signifikan menghambat pertumbuhan *Candida albicans* dengan MIC 1 mg/ml dan konsentrasi fungisida minimum (MFC) 2 mg/ml. Ini terbukti lebih efisien daripada obat antijamur yang ada seperti Clotrimazole dan Nistatin. α -mangostin pada 4 mg/ml ternyata tidak beracun terhadap pembesaran gingival manusia selama 8 jam yang menyarankan keamanan α -mangostin. Dengan demikian, aktivitas antijamur yang kuat dan toksisitas rendah α -mangostin bisa menjadi bahan yang menjanjikan untuk

pengobatan kandidiasis oral (Kaomongkolgit et al., 2009). Semua studi eksperimental ini menunjukkan bahwa xanthone dan turunannya efektif sebagai agen antioksidan, antiperadangan, antikanker, antivirus, anti bakteri dan anti-jamur. Dengan demikian, xanthone dan turunannya dapat dianggap sebagai entitas kimia multensiapeutik yang manjur dalam pengobatan berbagai gangguan patofisiologis dengan referensi khusus untuk komplikasi sekunder pada penyakit menular.

3. Antivirus

Vlietinck et al. (1998) menemukan peran α -mangostin sebagai inhibitor protease HIV-1 yang tidak kompetitif dengan menghambat siklus replikasi virus HIV.

Terlepas dari ini, Chen et al. (1996) menyelidiki aktivitas protease anti-HIV-1 pada α dan γ - mangostin. Hasilnya menunjukkan bahwa baik α dan γ -mangostin menghambat protease HIV-1 dengan konsentrasi IC_{50} masing-masing sebesar 5,12 dan 4,81 μ M.

Penyakit chikungunya yang disebabkan oleh virus Chikungunya (CHIKV) umumnya terjadi pada negara tropis di Asia dan Afrika. Namun, belum terdapat pengobatan atau vaksin yang dapat mencegah terjadinya infeksi dari CHIKV. Di sisi lain, *Garcinia mangostana* atau yang biasa dikenal sebagai manggis mengandung senyawa α -mangostin dan telah banyak dilaporkan dapat digunakan dalam mengobati diare, disentri, maupun kanker. Patil et al. (2021), meneliti potensi antivirus manggis terhadap virus CHIKV karena belum terdapat penelitian yang membahas mengenai hal ini. Dengan mengujibeberapa konsentrasi α -mangostin (1 μ M, 2 μ M, 4 μ M dan 8 μ M) terhadap sel yang diinfeksi oleh CHIKV, maka dapat diketahui potensinya terhadap replikasi virus. Pada hasil didapatkan perubahan signifikan pada jumlah salinan RNA CHIKV yang diberikan α - mangostin sebanyak 8 μ M. Tidak hanya pada konsentrasi tersebut, sel yang

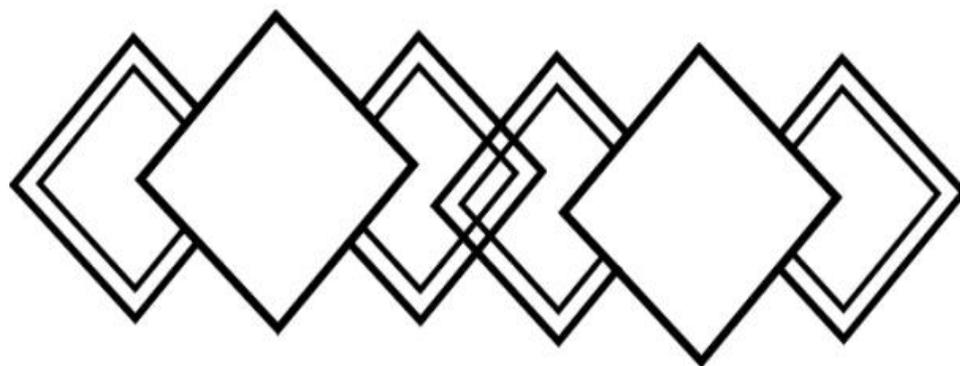
terinfeksi seluruhnya mengalami reduksi ketika diberikan α -mangostin. Selain itu, Berdasarkan penelitian histopatologi, jaringan otot yang terinfeksi CHIKV akan mengalami degenerasi, edema, maupun atropi. Pada hasil didapatkan bahwa α -mangostin dosis tinggi memberikan pengaruh regenerasi pada jaringan tikus tersebut. Pengaruh ini diduga berasal dari interaksi α -Mangostin dengan beberapa protein target CHIKV.



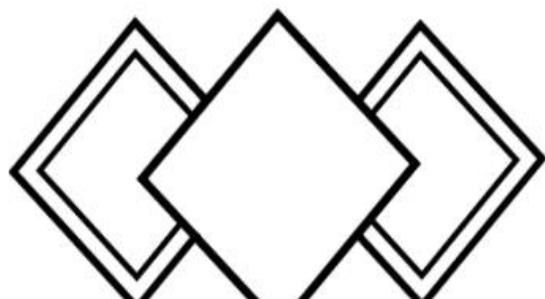
Gambar 5.1.

Gejala yang ditimbulkan akibat virus chikungunya.

(Sumber: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2012-01-09_Chikungunya_on_the_left_feet_at_The_Philippines.jpeg)



Bab 6
Manfaat Ekstrak Kulit
Manggis Sebagai
Antihistamin



Bab 6

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antihistamin

A. Aktivitas Antihistamin Ekstrak Kulit Manggis

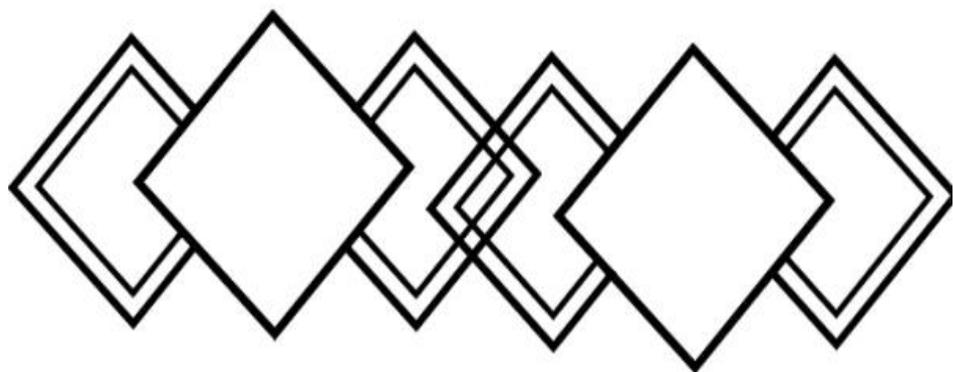
Dalam reaksi alergi, komponen utama yang mengambil peran penting adalah sel mast, beserta mediator-mediator yang dilepaskannya yaitu histamin dan serotonin. Alergi disebabkan oleh respon imunitas terhadap suatu antigen ataupun alergen yang berinteraksi dengan limfosit B yang dapat memproduksi imunoglobulin E (IgE). Imunoglobulin E yang diproduksi kemudian menempel pada reseptor FcεRI pada permukaan membran sel mast. Setelah adanya interaksi kembali antara antigen-antibodi, akan merangsang sel mast untuk melepaskan histamin (Kresno, 2001; Subowo, 1993). Berhubungan dengan reaksi alergi atau pelepasan histamin tersebut, Chairungsri et al. (1996a, 1996b, 1998) melakukan pengujian ekstrak metanol kulit buah manggis terhadap kontraksi aorta dada kelinci terisolasi yang diinduksi oleh histamin maupun serotonin. Dari analisa komponen-komponen aktif dari fraksi lanjutan hasil dari kromatografi gel silika, mengindikasikan bahwa senyawa aktifnya adalah alfa dan gammamangostin.

Alfa mangostin sendiri mampu menunjukkan aktivitas penghambatan kontraksi trakea marmut terisolasi dan aorta torak kelinci terisolasi, yang diinduksi simetidin, antagonis reseptor histamin H₂. Namun, senyawa tersebut tidak menunjukkan aktivitas pada kontraksi yang diinduksi karbakol, fenilefrin dan KCl. Alfa mangostin juga mampu menghambat ikatan [3H]mepiramin terhadap sel otot polos arta tikus. Senyawa terakhir tersebut merupakan antagonis spesifik bagi reseptor histamin H₁. Dari analisa kinetika ikatan

[3H]mepiramin mengindikasikan bahwa alfa mangostin menghambat secara kompetitif. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa alfa mangostin tersebut dikategorikan sebagai pengeblok reseptor histaminergik khususnya H1, sedangkan gamma mangostin sebagai pengeblok reseptor serotonergik khususnya 5- hidrokstriptamin 2A atau 5HT2A. Lebih lanjut, Nakatani et al. (2002) melakukan penelitian ke arah mekanisme ekstrak kulit buah manggis tersebut. Pada penelitian tersebut ekstrak kulit manggis yaitu etanol 100%, 70%, 40%, dan air, diuji terhadap sintesa prostaglandin E2 dan pelepasan histamin. Ekstrak etanol 40% menunjukkan efek paling potensial dalam menghambat pelepasan histamin dari sel 2H3RBL yang diperantarai IgE. Semua ekstrak kulit buah manggis mampu menghambat sintesa PGE2 dari sel glioma tikus yang diinduksi Ca²⁺ ionophore A23187. Pada reaksi anafilaksis kutaneus pasif, semua ekstrak kulit manggis juga menunjukkan aktivitas penghambatan reaksi tersebut.

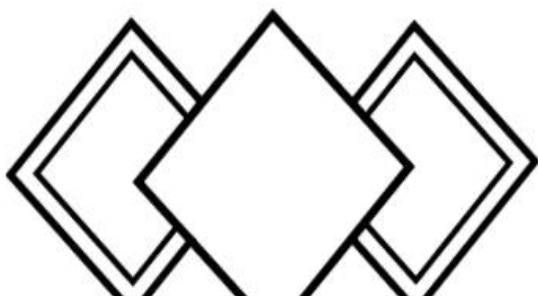
Tingkat histamin memiliki keterkaitan dengan eksim atopik, yaitu penyakit yang menyerang kulit dan menyerang hampir 3-29% populasi dunia (Lopez et al.;Schwingen et al.; Higuchi et al.; dan Zhao et al.; dalam Gunter et al., 2020). Ohsawa & Hirasawa dalam Gunter et al. (2020) menyatakan bahwa mediator alergi ini mampu mengaktivasi sel Th2 dan meningkatkan produksi sitokinlayaknya IL-4, IL-5, dan IL-13. Di sisi lain, alfa mangostin dilaporkan merupakan inhibitor kompetitif dan bersifat selektif terhadap reseptor H1 histamin (Chairungsrilerd et al., 1996; Chairungsrilerd et al., 1996).

Senyawa pada manggis, yakni α -mangostin, juga dilaporkan memiliki kemampuansignifikan dalam menghambat pelepasan histamin dan memblokir elevasi Ca²⁺ sitoplasma; penekanan fosforilasi Syk, fosfolipase C γ 1 dan γ 2; penekanan penuh fosforilasi Erk $\frac{1}{2}$; Pensinyalan JNK $\frac{1}{2}$ dan p38 MAPK tidak diubah; sedikit penekanan *p*-Akt; penurunan fosforilasi ERK dan fosfolipase A2 (Itoh et al. dalam Orozco & Failla, 2013).



Bab 7

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antikanker



Bab 7

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antikanker

A. Kanker

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang terus-menerus dan tidak terkendali sehingga dapat merusak jaringan sekitarnya serta dapat menjalar ke tempat yang jauh dari asalnya yang disebut metastasis. Sel kanker yang bersifat ganas dapat berasal atau tumbuh dari setiap jenis sel di tubuh manusia (Depkes RI dalam Arafah &Notobroto, 2018).

Modak et al. dalam Novilla et al. (2016) menyatakan bahwa leukemia merupakan penyakit langka yang bersifat merusak sehingga dapat menyebabkan kematian. Leukimia merupakan penyakit yang ditandai dengan jumlah sel darah putih abnormal dan terbagi menjadi dua kelompok, yaitu limfoblastik dan leukemia myeloid, yaitu Limfositik Kronis Leukemia (CLL) atau Leukemia Limfositik Akut (ALL) dan Leukemia Mielogenus Kronis (CML) atau Leukemia Mielogen akut (AML). Leukimia bisa diobati menggunakan interferon- α (IFN- α), Transplantasi Sel Induk (SCT), radioterapi, dan kemoterapi.

B. Ekstrak 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 xanthone dan menguji efek sitotoksitas pada sel line kanker hati. Berdasarkan penelitian tersebut, senyawa garsinon E

menunjukkan aktivitas sitotoksitas palingpoten. Penelitian Moongkarndi (2004) di Mahindon University, Thailand menunjukkan bahwa pericarp buah manggis dengan ekstrak kasar metanol (CME) efektif melawan kanker payudara manusia SKBR3. SKBR3 adalah sel yang dikultur dengan berbagai konsentrasi, mulai dari 0–50 mikrogram per ml selama 48 jam. CME dapat menghambat perkembangan sel kanker pada konsentrasi dengan ED (50) sebesar $9,25 \pm 0,64$ mikrogram/ml. Ekstrak dengan CME memberikan efek antiproliferatif yang dikaitkan dengan apoptosis pada linisel kanker payudara dengan penentuan perubahan morfologi dan fragmen DNA oligonukleosomal.

Perubahan struktur DNA disebabkan radikal bebas mengambil elektrondari sel tubuh, sehingga timbul sel-sel mutan. Bila perubahan DNA ini terjadi bertahun-tahun, akan muncul kanker. Tubuh manusia dapat menghasilkan, tetapi jumlahnya kerap sekali tidak cukup untuk menetralkan radikal bebas yang masuk. Oleh karena itu manusia disarankan mengonsumsi xanthone.

Sitotoksitas ekstrak xanthone, α -mangostin dan γ -mangostin sebanding dengan cisplatin, dan ekstrak xanthones hampir 2 kali lebih sitotoksik pada sel kanker usus besar daripada pada sel normal, yang mengindikasikan selektivitas yang lebih tinggi terhadap sel kanker usus besar.

Matsumoto et al. (2003) melakukan uji serupa yaitu aktivitas antiproliferatif dan apoptosis pada pertumbuhan sel leukemia manusia HL60. Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, alfa-mangostin menunjukkan aktivitas anti-proliferasi dan apoptosis terpoten di antara senyawa xanthone lainnya. Pada tahun 2004, Matsumoto et al. melanjutkan penelitian tersebut untuk mempelajari mekanisme apoptosis dari alfamangostin. Senyawa tersebut mampu mengaktivasi enzim apoptosis caspase-3 dan 9, namun tidak pada caspase-8. Alfa mangostin diduga kuat

memperantarai 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, alfamangostin tidak mempengaruhi ekspresi protein famili bcl-2 dan aktivasi MAP kinase. Hasil penelitian tersebut mengindikasikan bahwa target aksi alfamangostin adalah mitokondria pada fase awal sehingga menghasilkan apoptosis pada sel line leukemia manusia. Dari studi hubungan struktur aktivitas, gugus hidroksi mempunyai kontribusi besar terhadap aktivitas apoptosis tersebut.

Itoh et al. (2008) meneliti pengaruh antikanker dan sel degranulasi α , β dan γ -mangostin pada sel leukemia leukemia tikus RBL-2H3. Antigen (Ag)-stimulasi cepat reseptor IgE afinitas tinggi (FcepsilonRI) mengaktifkan transduksi sinyal intraselular yang mengakibatkan pelepasan mediator aktif secara biologis seperti histamin dari sel mast. Xanthone menghambat pelepasan histamin dari sel RBL-2H3 yang diperkuat IgE. Senyawa ini juga menghambat jalur pensinyalan Syk dan PLCcs dan tingkat phospho-ERKs. Tingkat PHO-ERK diamati untuk diatur oleh jalur Syk/LAT/Ras/ERK daripada jalur PKC/Raf/ERK, menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan xanthone terutama disebabkan oleh penekanan jalur Syk/PLCgammas/PKC. Juga diamati bahwa xanthone ini mengurangi elevasi $[Ca^{2+}]$ dengan menekan influks Ca^{2+} . Garcinone E, xanthone dari *Garcinia mangostana* bersama dengan lima xanthoness lainnya diisolasi dan dievaluasi untuk efek sitotoksiknya terhadap sel karsinoma hepatoselular (HCCs) (Ho et al., 2002). Di antara xanthone yang dipelajari, garcinone E ternyata sangat efektif terhadap sel HCC dan juga sel kanker lambung dan paru-paru lainnya.

Efek antimetastatik α -mangostin terhadap garis sel kanker prostat manusia PC-3 ditemukan dalam sebuah penelitian oleh Hung et al. (2009). Selain itu, pengobatan dengan α -mangostin dapat menurunkan ekspresi enzim berikut dengan cara yang bergantung pada konsentrasi matrik metalloproteinase-2 (MMP-2), matriks metalloproteinase-9(MMP-9) dan aktivator urokinase-plasminogen(u-PA). Alfa-Mangostin ini juga menunjukkan efek penghambatan terhadap fosforilasi C-Jun N-terminal kinase 1 dan 2 (JNK1/2) serta menghambat aktivasi faktor kappa B(NF- κ B), c-Fos, dan c-Jun. Selanjutnya, pengobatan dengan JNK-specific inhibitor (SP600125) dapat mengurangi ekspresi MMP-2, MMP-9 dan u-PA pada sel PC-3. Hasil ini menunjukkan kemampuannya dari α -mangostin untuk menengahi metastasis sel PC-3 melalui pengurangan ekspresi MMP-2, MMP-9 dan u-PA, yang dilakukan dengan menekan jalur pensinyalan JNK1/2 dan menghambat aktivitas mengikat NF- κ B dan AP-1.

Selain itu, antitumor dan efek antimetastatik panaxanthone (sekitar 80% α -mangostin dan 20% γ - mangostin) dievaluasi dengan menggunakan model kanker mammae tikus metastatik yang menghasilkan spektrum metastatik yang serupa dengan yang terlihat pada kanker payudara manusia. Ini mengurangi volume tumor dan multiplikasi metastasis paru dan metastasis kelenjar getah bening sampai batas yang lebih tinggi. Hasil percobaan menunjukkan bahwa efek antitumor panaxanthone dikaitkan dengan peningkatan kematian sel apoptosis, anti proliferasi dan antiangiogenesis. Konsentrasi alfa-mangostin dan ekstrak xanthones menghambat 3 langkah kunci dalam metastasis tumor termasuk migrasi sel, invasi sel dan klonogenisitas (Doi et al., 2009). Selanjutnya, penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa α -mangostin menginduksi apoptosis, yang terbukti dengan penangkapan siklus sel di fase G (1), peningkatan jumlah sel positif TUNEL, peningkatan aktivitas caspases dan penurunan potensial membran mitokondria

bersamaan dengan penurunan populasi sel pada fase S- dan G (2)/M. Baru-baru ini, Han dan Xu (2009) mengisolasi dan menjelaskan struktur senyawa baru, xanthone (11-hydroxy-3-O-methyl-1-isomangostin) bersama dengan 10 senyawa lainnya seperti 11-hydroxy- 1-isomangostin, 11 α -mangostanin, 3-isomangostin, α -mangostin, β -mangostin, garcinone D, 9-hydroxycalabaxanthone, 8-deoxygartanin, gartanin dan cratoxyxanthone dari kulit batang *Garcinia mangostana linn.* Di antaranya, isomangostin, α -mangostin, β -mangostin, garcinone D dan 9-hydroxycalabaxanthone menunjukkan sitotoksitas terhadap sel HT-29 dengan konsentrasi Bab ED50 berkisar antara 1,7 dan 9,1 μ M. Semua senyawa ini kecuali 9-hydroxycalabaxanthone menghambat aktivasi p65 mediator NF-kB. Dari senyawa terisolasi, hanya garcinone yang menghambat aktivasi p50 dan p65. Selain itu, senyawa guttiferone O dan 3-methoxycheffouxanthone dari biji *Garcinia afzelli* menghambat proliferasi sel kanker dengan cara tergantung dosis (Lannang et al., 2010).

Melanjutkan temuan di atas, Nabandith et al. (2004) melakukan penelitian *in vivo* aktivitas kemopreventif α -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 lesi focal dan epitelium kolon tikus.

Pada penelitian Ibrahim et al. (2016), dilaporkan beragam aktivitas antikanker dan sitotoksik dari α -mangostin yang diisolasi dari *pericarp* manggis. Beberapa di antaranya adalah 1) α -Mangostin menunjukkan penghambatan penuh pada 10 μ M melalui induksi apoptosis

pada garis sel leukemia manusia HL60; 2) α - mangostin menginduksi penghentian siklus sel dan apoptosis pada sel kanker usus besar manusia DLD-1 (Matsumoto et al., 2003); 3) α -mangostin mentah memiliki efek kemopreventif yang kuat dalam karsinogenesis usus besar jangka pendek pada tikus (Nabandith et al., 2004); 4) α -Mangostin menginduksi apoptosis yang bergantung pada Ca^{2+} -ATPase melalui jalur mitokondria dalam sel PC12 (Sato et al., 2004); 5) α -Mangostin menginduksi kematian sel apoptosis terhadap sel anjing osteosarcoma D-17 (Krajarng et al., 2012); dan 6) α -Mangostin menunjukkan efek kuat terhadap karsinoma kolorektal HCT 116 secara *in vitro* dan *in vivo* (Aisha et al., 2012)

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Matsumoto et al. (2003), efek penghambatan α -mangostin dan 5 xanthone lainnya pada pertumbuhan sel dari sel leukemia manusia HL60 telah dieksplorasi. Efek sitotoksik diperiksa 72 jam setelah inkubasi sel dengan α -mangostin pada 5 atau 40 μM . α -mangostin ditemukan sangat efektif dari 10 μM dan menunjukkan aktivitas penghambatan tertinggi (IC_{50} 10 μM) dibandingkan dengan xanthone lainnya, meskipun mereka juga menunjukkan efek penekanan yang signifikan. Setelah itu, garis sel leukemia lainnya (K562, NB4 dan U937) menunjukkan efek α -mangostin juga. Alfa-mangostin menghambat pertumbuhan sel dari sel leukemia yang disebutkan di atas pada 5-10 μM .

Kemampuan α -mangostin yang diberikan dalam makanan untuk memberikan efek kemopreventif jangka pendek pada lesi preneoprotein yang diinduksi 1,2 dimethylhydrazine (DMH) pada karsinogenesis usus tikus melalui injeksi subkutan (40 mg/kg berat badan, diberikan seminggu sekali selama 2 minggu) diuji oleh Nabandith et al. (2004). Temuan menunjukkan bahwa pemberian α -mangostin dalam makanan dapat secara signifikan

menghambat pelepasan biomarker untuk DMH yang disebabkan karsinogenesis usus jangka pendek (seperti *dysplastic foci*, *aberrant crypt foci* and *b-catenin accumulated crypt*).

Sato et al. (2004) melakukan penelitian untuk meneliti efek kematian sel dari delapan xanthone pada sel pheochromocytoma tikus PC12. Ditemukan bahwa α -mangostin yang diperoleh dari lambung buah *Garcinia Mangostana* Linn. memiliki efek paling ampuh di antara delapan senyawa, dengan nilai EC_{50} sebesar 4 μ M. Sel PC12 yang diobati dengan α -mangostin menunjukkan fragmentasi DNA apoptotik khas dan pembelahan caspase-3 (setara dengan aktivasi). Waktu dan perilaku tergantung konsentrasi apoptosis yang disebabkan oleh α -mangostin ditunjukkan oleh analisis arus cytometric. α -mangostin juga menunjukkan ciri-ciri jalur apoptosis mitokondria, termasuk depolarisasi membran mitokondria dan pelepasan cytochrome c. Selain itu, α -mangostin sangat menghambat retikulum sarco/endoplasma Ca^{2+} -ATPase. Efek penghambatan Ca^{2+} -ATPase dan efek apoptosis turunan xanthone menunjukkan korelasi satu sama lain. Sebaliknya, pengobatan α -mangostin menyebabkan salah satu molekul pensinyalan dari endapan retikulum endoplasma retikulum (ER), c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK/SAPK), untuk diaktifkan. Temuan ini menyiratkan bahwa α -mangostin menghambat Ca^{2+} -ATPase untuk menghasilkan apoptosis melalui jalur mitokondria.

Efek antiproliferatif α -mangostin bersama dengan 3 xanthone terprenilasi lainnya pada sel kanker usus besar DLD-1 dipelajari oleh Matsumoto et al. (2005). Ditemukan bahwa α -mangostin sangat menekan pertumbuhan sel pada 20 μ dan kemanjuran antiproliferatifnya dikaitkan dengan jumlah gugus hidroksil. Efek antiproliferatif α -mangostin disebabkan oleh penangkapan siklus-sel dengan mempengaruhi ekspresi siklus, cdc2 dan p27. Selain itu, xanthone seperti 2,8-dihydroxy-6-methoxy-5-(3-methylbut-2-enyl) xanthone,

α -mangostin, β - mangostin, γ -mangostin, garcinone D, mangostanol, dan gartanin dari *Garcinia Mangostana linn* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel CEM-SS dengan IC_{50} berkisar antara 3,2 sampai 9,6 $\mu\text{g/ml}$ (Ee et al., 2008). Sifat antikanker α -mangostin ditunjukkan baik dalam *bioassay karsinogenesis* tikus dan pada sel NK dari model tikus (Akao et al., 2008).

Sebuah studi yang dilakukan oleh Suksamrarn et al. (2006) mengungkapkan bahwa α -mangostin memberi efek ampuh pada sel kanker payudara (BC-1) pada nilai IC_{50} lebih rendah (0,92 $\mu\text{g/mL}$) dibandingkan dengan obat ellipticine standar ($IC_{50} = 1,46 \mu\text{g/mL}$). Senyawa tersebut juga memberikan efek sitotoksik terhadap karsinoma epidermoid pada sel mulut (KB) ($IC_{50} = 2,08 \mu\text{g/mL}$).

Nakagawa et al. (2007) mengevaluasi α -mangostin untuk sitotoksisitas *in vitro* terhadap sel kanker usus besar DLD-1. Mereka menemukan bahwa pengobatan dengan 20 μM α -mangostin mengurangi jumlah sel yang layak secara konsisten. Seperti yang tersirat oleh temuan morfologi, efek sitotoksik 20 μM α -mangostin ditemukan sebagian besar disebabkan oleh apoptosis. Meskipun tidak ada tanda-tanda aktivasi caspases yang diuji ditunjukkan melalui Western blotting, hasil uji inhibitor apoptosis menggunakan inhibitor caspase dan pemeriksaan aktivitas caspase, pelepasan endonuklease- G dari mitokondria dengan potensi membran mitokondria yang menurun. Pada tahap awal, terjadi peningkatan kadar fosfat-Erk1/2 sampai 1 jam setelah pengobatan dimulai; tingkat selanjutnya menurun dan kemudian meningkat lagi pada fase akhir. Namun, tingkat phospho-Akt menunjukkan penurunan tajam dengan proses apoptosis berikut 6 jam pengobatan. Salah satu temuan menarik adalah bahwa tingkat microRNA- 143, yang secara negatif mengatur Erk5 saat terjemahan, meningkat secara bertahap sampai 24 jam setelah perawatan. Penekanan

pertumbuhan sinergis pada sel DLD-1 juga diperiksa dengan merawat sel dengan kombinasi α -mangostin dan 5-FU, agen kemoterapi yang dianggap salah satu yang paling efektif melawan adenokarsinoma kolorektal. Pada masing-masing 2,5 μ M, pengobatan bersama dengan α -mangostin dan 5-FU meningkatkan penghambatan pertumbuhan dibandingkan dengan hanya mengobati sel dengan 5 μ M α -mangostin atau 5 μ M 5-FU secara terpisah. Temuan ini menunjukkan mekanisme apoptosis α -mangostin yang khas dan tindakannya sebagai khlorensitizer efektif.

Lee et al. (2010) menemukan keefektifan α -mangostin sebagai agen antimetastatik terhadap ekspresi 12-Otetradecanoylphorbol-13-asetat (TPA) yang diinduksi matriks metaloproteinase-2 (MMP-2) dan matrik metaloproteinase-9 (MMP-2) pada sel adenokarsinoma payudara manusia, MCF-7. Selain itu, α -mangostin menghambat pengaktifan sinyal ekstraselular kinase 1 dan 2 (ERK1/2) yang terjadi dalam regulasi turunan aktivitas enzim TPA-induced enzyme, protein, dan MMP-2 dan MMP-9 messenger RNA level, serta degradasi inhibitor kappaB α (IkBa) yang diinduksi TPA dan tingkat nuklir faktor kappa B (NF- κ B), c-Fos, dan c-Jun. Selain itu, pengobatan α -mangostin juga menghasilkan penghambatan dosis bergantung pada kemampuan pengikatan NF- κ B dan protein penggerak-1 (AP-1). Selanjutnya, sel MCF-7 yang diobati dengan inhibitor spesifik untuk ERK (U0126) dapat menghambat ekspresi MMP-2 dan MMP-9 TPA yang diinduksi serta invasi sel dan migrasi. Hasil menunjukkan keefektifan α -mangostin sebagai agen antimetastatik baru dan efektif yang bertindak melalui regulasi turun dari ekspresi gen MMP-2 dan MMP-9.

Shih et al. (2010) menyelidiki efek antimetastatik yang dimiliki oleh α -mangostin yang diberikan pada ekspresi matrik metaloproteinase-2 (MMP-2) dan matrik metaloproteinase-9 (MMP-9) yang dimatangkan pada ekspresi ion logam 12-

myristate 13-asetat (PMA) pada A549 sel adenokarsinoma paru-paru manusia. α -mangostin ditemukan untuk menghambat adhesi, invasi dan migrasi PMA. Selain itu, alfa-mangostin dapat menghambat integrin $\alpha\beta3$, focal adhesi kinase (FAK) dan aktivasi terkontrol sinyal ekstraselular kinase1/2 (ERK1/2) yang terlibat dalam regulasi turun aktivitas enzim PMA, tingkat protein dan messenger RNA MMP- dan MMP-9. Alfa-mangostin juga sangat menghambat degradasi inhibitor kappaBa ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$) dan tingkat nuklir faktor kappa B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) yang diinduksi oleh PMA. Juga diamati bahwa pengobatan amangostin menghasilkan penghambatan dosis bergantung pada kemampuan mengikat $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Efek alfa-mangostin selanjutnya diperkuat dalam reduksi fosforilasi FAK atau ERK1/2 oleh RNA kecil FAK (FAK siRNA). Akhirnya, secara bersamaan, ekspresi MMP-2 dan MMP-9 secara signifikan turun- diatur melalui transient transfection dari ERK siRNA, dengan cukup banyak penghambatan invasi sel dan migrasi.

Kaomongkolgit et al. (2011) meneliti efek apoptosis yang diberikan oleh α -mangostin pada sel kanker dan skuamosa squamous manusia (HNSCC) HN-22, HN-30 dan HN-31. Hasilnya menunjukkan bahwa α -mangostin memiliki efek apoptosis yang luar biasa pada sel HNSCC, yang menyebabkan turunnya regulasi bcl-2, sementara disisi lain menyebabkan regulasi bax dan p53 dalam HN-22,HN-30 dan HN-31.

Dalam sebuah penelitian oleh Wang et al. (2011), efek sitotoksik senyawa xanthone (α lfa-mangostin, γ - mangostin, dan 8-deoxygartanin) yang diperoleh dari pericarp manggis diperiksa dengan menggunakan garis sel melanoma manusia SK-MEL-28. Semua senyawa yang diuji ditemukan untuk menginduksi apoptosis. Terutama mangostin yang menginduksi apoptosis awal 59,6% pada 7,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, dibandingkan dengan hanya 1,7% sel yang tidak diobati. Efek apoptosis ini disebabkan oleh aktivasi caspase dan gangguan

jalur membran mitokondria seperti ditunjukkan oleh peningkatan aktivitas caspase-3 25 kali lipat dan penurunan potensi membran mitokondria 9 kali lipat bila dibandingkan dengan sel yang tidak diobati.

Yoo et al. (2011) menemukan bahwa α -mangostin memiliki efek penghambatan potensial terhadap jalur pensinyalan Wnt/ β -catenin. α -mangostin menghambat aktivitas transkripsi TCF/ β -catenin dan ekspresi protein β -catenin pada sel kanker usus besar. Namun, alih-alih bergantung pada fosforilasi dan degradasi β -catenin, penghambatan β -catenin menghasilkan regulasi gen, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar cGMP dan cGMP bergantung pada tingkat kinase.

Shibata et al. (2011) menemukan efek α -mangostin dalam mengurangi pertumbuhan tumor dan metastasis nodus limf. Penelitian dilakukan dengan menggunakan model xenograft imunokompeten dari kanker mammae tikus metastatik yang membawa mutasi p53 yang menginduksi spektrum metastatik yang serupa dengan yang diamati pada kanker payudara manusia. Sebelum pengobatan, tumor mammae diinduksi dengan menginokulasi nylon BALB/c syngeneic dengan sel BJCC3879luc2 metastatik. Pengobatan dengan α -mangostin dilakukan pada suhu 0, 10 dan 20 mg/kg/hari dengan menggunakan pompa mini-osmotik dan tumor kemudian diperiksa secara histopatologis. Selanjutnya, penelitian *in vitro* dilakukan untuk menyelidiki mekanisme antitumor α -mangostin. Hasilnya menunjukkan bahwa selain memiliki tingkat ketahanan hidup *in vivo* yang jauh lebih tinggi dibandingkan kontrol, kelompok α -mangostin 20 mg/kg/hari juga menunjukkan penekanan volume tumor dan banyaknya metastasis kelenjar getah bening. Tumor mamalia tikus yang diberi dosis 20 mg/kg/hari menunjukkan peningkatan tingkat apoptosis yang signifikan akibat peningkatan aktif ekspresi caspase-3

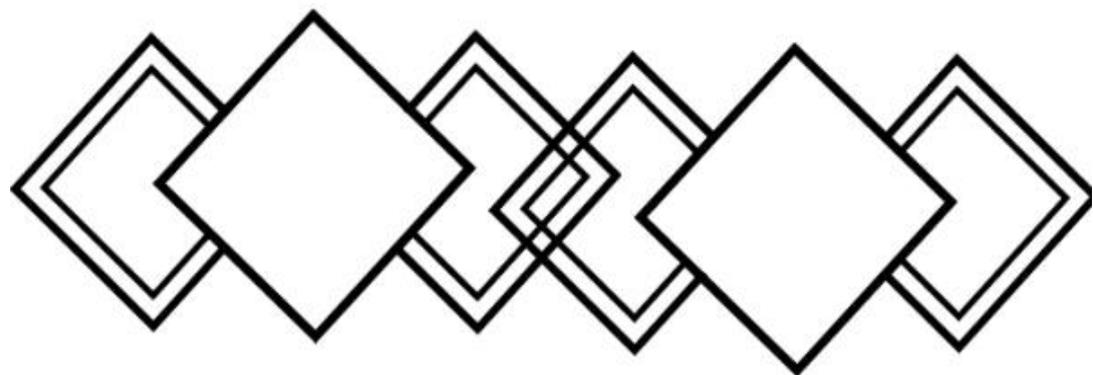
dan caspase -9. Telah diamati bahwa tingkat dosis khusus ini juga menghasilkan efek lain yang cukup besar seperti penurunan kepadatan pembuluh darah mikro dan jumlah pembuluh darah limfatik yang melebar lebih sedikit dengan sel tumor intraluminal pada jaringan karsinoma mammae. Apoptosis yang dimediasi mitokondria, penangkapan fase G1 dan penekanan S-fase dalam siklus sel diinduksi oleh α -mangostin secara *in vitro*. Mengingat peran vital aktivasi oleh Akt fosforilasi dalam berbagai proses onkogenik seperti proliferasi sel, kematian sel antiapoptosis, angiogenesis dan metastasis, penyelidikan *in vitro* dan *in vivo* dari perubahan dalam Akt fosforilasi yang disebabkan oleh pengobatan α -mangostin juga dilakukan. Berdasarkan analisis kuantitatif dan imunokimia, alfa-mangostin terbukti secara signifikan menurunkan tingkat fosfat-Akt-threonine 308 (Thr308) pada kultur sel karsinoma mammae dan jaringan karsinoma mammae secara *in vitro*, sedangkan ini tidak terjadi pada serine473 (Ser473). Krajarng et al. (2012) meneliti efek antiproliferatif alfa- mangostin pada sel osteosarcoma tinnine-D. Hasilnya, antiproliferasi yang diinduksi oleh α -mangostin menunjukkan nilai IC₅₀ 15 μ g/ml. Kondensasi dan fragmentasi nuklir, yang biasanya diamati pada apoptosis, juga diinduksi oleh alfa-mangostin, seperti yang terungkap melalui pewarnaan nuklir Hoechst 33.342 dan elektroforesis DNA-gel nukleosom. α -Mangostin juga mampu menginduksi puncak sub-G1 seperti yang ditunjukkan dengan analisis siklus-sel, serta pembalikan membran fosfatidilserin dan hilangnya potensi membran mitokondria pada sel D-17. Efek antikanker usus besar (termasuk sitotoksisitas, apoptosis, antitumorigenisitas dan juga efek pada jalur pensinyalan sel) dari 81% α -mangostin dan ekstrak xanthone γ -mangostin 16% pada sel karsinoma kolorektal HPH 116 diperiksa oleh (Aisha et al., 2012). Investigasi terhadap aktivitas antikanker *in vivo* juga dilakukan pada tumor

subkutan yang terbentuk pada tikus telanjang. Ekstrak xanthone menunjukkan sitotoksitas kuat melalui induksi jalur apoptosis mitokondria, dengan konsentrasi penghambatan median $6,5 \pm 1,0 \mu\text{g/ml}$. Selain itu, ekstrak tersebut ditemukan untuk menghambat migrasi sel, invasi dan klonogenisitas, yang merupakan tiga langkah utama dalam metastasis tumor. MAPK/ERK, c-Myc/Max, dan jalur sel p53 juga diatur. Ekstrak xanthone juga menghambat pertumbuhan tumor subkutan sel-selkarsinoma kolin HCT 116 secara signifikan saat diumpankan ke tikus telanjang. Singkatnya, semua hasil di atas menunjukkan bahwa α -mangostin akan menjadi kandidat yang sesuai untuk aplikasi pencegahan dan terapi dalam pengobatan kanker.

Novilla et al. (2016) membuktikan bahwa ekstrak kulit manggis (EKM) dan α -mangostin (AM) memiliki potensi aktivitas antikanker dengan kemampuannya melawan sel leukemia. Aktivitas tersebut dievaluasi dengan menguji nilai sitotoksitas dan indeks selektivitas. Indeks selektivitas dianggap baik terhadap HL-60/K-562 dan leukemia jika mencapai nilai lebih dari 3. Sementara, absorbansi diukur dalam uji sitotoksitas. Dari penelitian dilaporkan bahwa kematian sel meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi dari setiap perlakuan. Selain itu, indeks selektivitas pun seluruhnya lebih dari 3 dan IC_{50} terhadap HL-60 dan lebih rendah dibanding terhadap leukosit. Secara spesifik, EKM dan AM menunjukkan selektivitas yang lebih tinggi terhadap HL-60 dibanding isotrenoin. Namun, hasil yang berlawanan terlihat pada K-562, dimana imatinib menunjukkan selektivitas lebih baik dibanding dua sampel tersebut.

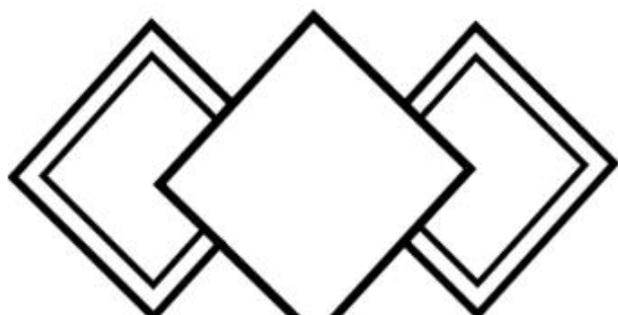
Aktivitas xanthone dan turunannya dalam menghambat target molekuler tertentu dalam perkembangan kanker terkait ke perancah trisiklik dan posisinya (Shan et al. dalam Novilla et al., 2016). Dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit

manggis dapat menjadi kandidat obat bagi pengobatan kanker leukemia.



Bab 8

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antidiabetes



Bab 8

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antidiabetes

A. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang dapat diakibatkan oleh resistensi insulin maupun penurunan produksi insulin. Hal ini dapat memicu terjadinya hiperglikemia (Asari & Mahartini, 2017)

Diabetes melitus merupakan penyebab hiperglikemia. Hiperglikemia disebabkan oleh berbagai hal, namun hiperglikemi paling sering disebabkan oleh diabetes melitus. Pada diabetes melitus gula menumpuk dalam darah sehingga gagal masuk ke dalam sel. Kegagalan tersebut terjadi akibat hormon insulin jumlahnya kurang atau cacat fungsi (WHO dalam Lathifah, 2017).

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antidiabetes

Hasil penelitian Putra (2011) menyebutkan bahwa komponen mangiferin pada kulit manggis mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus percobaan penderita diabetes. Mangiferin tersebut menurunkan kejadian resistensi insulin.

Xanthone mampu menurunkan gula darah penderita diabetes melitus. Meskipun belum dilakukan sesuai dengan prosedur operasi standar penelitian, berdasarkan pengujian yang dilakukan di lapangan oleh seorang dokter di Jakarta terhadap tujuh pasien diabetes selama 10 hari mengonsumsi ekstrak kulit buah manggis, terbukti ekstrak itu mampu menurunkan gula darah. Setelah mengonsumsi ekstrak, kadar gula rata-rata 7 pasien itu turun dari 205,0 ke 119,86 mg/dl. Sementara kadar gula darah rata-rata 2 jam sesudah makan berubah dari 287,29 menjadi 232,71 mg/dl (Iswari,

2011).

Bervariasinya penurunan itu disebabkan berbedanya kadar gula awal dan respons sistem metabolisme tubuh pasien terhadap ekstrak yang diberikan. Xanthone juga dapat mencegah kebutaan akibat diabetes. Gangguan di retina mata yang diakibatkan komplikasi diabetes dapat berujung pada kebutaan permanen. Hal ini sesuai dengan pendapat Gitalisa Andayani (2005) dari Divisi Retina Departemen Mata Fakultas Kedokteran UI dan Jakarta Eye Center bahwa: Komplikasi diabetes, antara lain, adalah timbulnya kelainan pada retina. Makin lama seseorang menderita diabetes, makin besar peluangnya untuk mengalami kelainan retina atau retinopati diabetik. Pengidap diabetes yang kurang dari lima tahun berisiko mengalamiretinopati sekitar 13 persen, dan pengidap 10-15 tahun berisiko 50-90 persen.

Berdasarkan penelitian Dyahnugra, A A, dan Widjanarko, S B (2015) terhadap tikus putih, pemberian pakan standar (comfeed-PARS) pada kelompok kontrol negatif dan kontrol positif selama 4 minggu tidak menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah secara signifikan dan cenderung stabil, sedangkan pada pemberian ekstrak kulit manggis (EKM) mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan. Pemberian ekstrak kulit manggis pada kelompok yang diberi ekstrak dengan dosis 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB selama 4 minggu menyebabkan penurunan kadar glukosa darah dengan persentase masing-masing sebesar 47.63 dan 59.87 %.

Plasma dari darah tikus diuji untuk mengetahui pengaruh manggis terhadap kadar glukosa darah. Penentuan kadar glukosa darah adalah dengan membaca absorbansi pada panjang gelombang 500 nm. Didapatkan rerata kadar glukosa darah dari kontrol negative dan positif, pemberian 250 mg/kg BB EKM, dan pemberian 500 mg/kg BB EKM, berturut-turut

sebesar 79,92 mg/dl; 223,98 mg/dl; 173,28 mg/dl; dan 156,16 mg/dl. Pada hasil menunjukkan adanya perbedaan sangat nyata antara perlakuan pemberian ekstrak kulit manggis, kontrol negatif dan kontrol positif. Kadar glukosa darah kelompok tikus yang diberi ekstrak kulit manggis lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tikus positif, artinya pemberian ekstrak kulit manggis mempunyai aktivitas hipoglikemik yang mampu menurunkan kadar glukosa darah. Penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak kulit manggis terjadi secara signifikan pada setiap minggunya, dan besarnya penurunan kadar glukosa darah pada kelompok tikus yang diberi ekstrak dosis 500 mg/kg BB selama 4 minggu masa perlakuan mampu mendekati kadar glukosa darah pada kelompok kontrol negatif (normal).

Kandungan antioksidan ekstrak kulit manggis berperan penting pada penurunan kadar glukosa darah. Ekstrak kulit manggis mengandung total fenol yang cukup tinggi yaitu sebesar 41.12 mg/g dengan aktivitas antioksidannya sebesar 84.42% mampu menurunkan kadar glukosa darah tikus hiperglikemik sebesar 134.25 mg/dl atau sebesar 59.89% pada pemberian dosis 500 mg/kg BB hingga pada minggu ke-4. Kandungan fenol yang dimiliki ekstrak kulit manggis 3 kali lebih besar dibanding pada kulit segar dikarenakan pada saat proses ekstraksi terdapat senyawa aktif yang terangkut oleh pelarut.

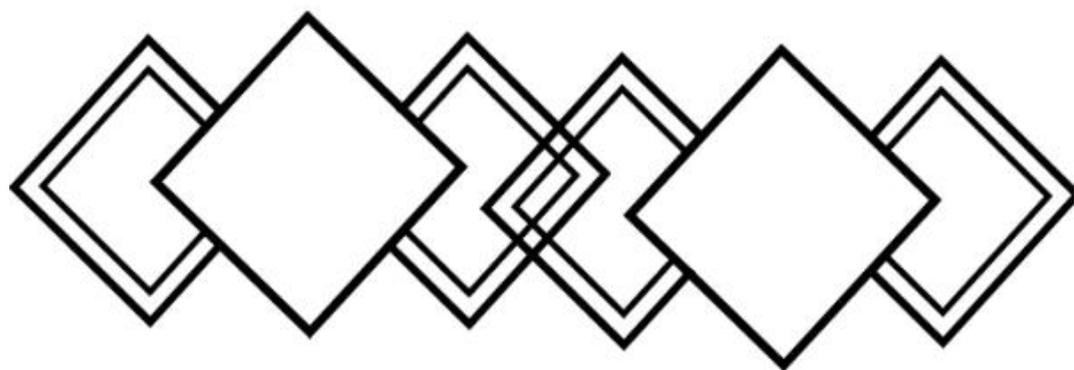
Pengkondisian hiperglikemik pada penelitian ini menggunakan aloksan karena senyawa tersebut memiliki sifat sitotoksik spesifik pada sel β Langerhans dan aloksan akan membangkitkan gugus radikal yang menyebabkan rusaknya sel β Langerhans. Kerusakan sel β akan diikuti dengan turunnya sekresi hormon insulin yang menyebabkan reaksi glikogenesis dan transport glukosa ke dalam sel menjadi berkurang (Szkudelski, 2001). Sebaliknya reaksi glikogenolisis menjadi tak terkendali, sehingga tikus menjadi

hiperglikemik. Pada kelompok tikus hiperglikemik terjadi peningkatan radikal bebas dan penurunan kapasitas pertahanan antioksidan tubuh. Pada kondisi tertentu, senyawa antioksidan yang diberikan dalam dosis 250 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB memberikan kesempatan antioksidan dalam menangkal radikal bebas dan mampu mempertahankan sistem perlindungan tubuh melalui efek penghambat pembentukan radikal bebas akan mempercepat laju perbaikan kerusakan jaringan yang diakibatkan radikal pada sel β Langerhans dan mengembalikan metabolisme sel menjadi normal.

Pembuktian mengenai aktivitas antidiabetes tidak berhenti sampai situ. Widowati et al. (2018) membuktikan bahwa ekstrak kulit manggis (EKM) pada konsentrasi 5 dan 20 $\mu\text{g/ml}$ mampu meningkatkan proliferasi sel dan menurunkan tingkat TGF- 1β dan fibronektin. Menurut Alsaad & Herzenberg dalam Widowati et al. (2018), glomerulosklerosis merupakan nefropati diabetik yang disebabkan oleh akumulasi matriks ekstraseluler (ECM) protein di ruang interstisial mesangial, menghasilkan pada fibrosis yang dimanifestasikan oleh difus atau perubahan nodular. Untuk melihat kemampuan EKM dalam menghambat proses diabetic glomerulosklerosis, digunakan metode viabilitas, sel mesangial yang diinduksi glukosa untuk uji poliferasi, kuantifikasi level TGF- $\beta 1$, dan kuantifikasi level fibronectin. Dari hasil uji viabilitas dengan waktu inkubasi 5 hari, didapatkan bahwa sel yang diberikan perlakuan 5 $\mu\text{g/ml}$ EKM memiliki tingkat perkembangbiakan paling tinggi, menandakan bahwa viabilitas yang dimilikinya pun baik. Sementara, pada uji viabilitas dengan 10 hari inkubasi, 20 $\mu\text{g/ml}$ EKM memberikan viabilitas paling tinggi pada seluruh konsentrasi glukosa.

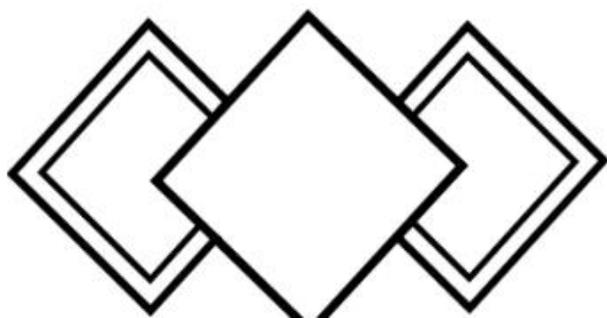
Kemudian, pada uji level TGF- $\beta 1$, kontrol positifnya merupakan pengurangan kadar TGF- $\beta 1$ pada glukosa yang

diinduksi sel mesangial. Pada hasil uji ini didapatkan bahwa EKM 5 μ g/ml menghasilkan reduksi level TGF-1 β paling tinggi. Sama seperti uji TGF-1 β , EKM 5 μ g/ml juga menghasilkan tingkat fibronectin paling rendah pada 5mM induksi-glukosa. Menurut Qian et al. dalam Widowati et al. (2018), jumlah ekstraseluler glukosa yang berlebihan menyebabkan pengambilan glukosa dalam sel mesangial yang selanjutnya mengarah pada aktivasi sejumlah metabolisme jalur yang menghasilkan peningkatan produksi reaktif spesies oksigen (ROS). Walau begitu, manggis dikenal memiliki senyawa bioaktif xanthon yang memiliki aktivitas antioksidan yang baik. Hal inilah yang membuat ekstrak kulit manggis menghambat proses diabetes glumeruloskeloris.



Bab 9

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiobesitas



Bab 9

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiobesitas

A. Obesitas

Obesitas merupakan suatu gangguan metabolisme kompleks yang mempengaruhi fungsi normal seluruh tubuh. Obesitas telah menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat dunia (Visscher & Seidell dalam (Adnyana et al., 2016). Menurut WHO dalam Muhammad Adyabet al., (2019), obesitas ditandai dengan penimbunan lemak berlebih sehingga menyebabkan peningkatan berat badan. Komplikasi fatal yang dapat diakibatkan dari hal tersebut terdiri dari resistensi insulin, peningkatan ekspresi penanda inflamasi, dan meningkatnya stress oksidatif.

Prevalensi obesitas menyebabkan terjadinya peningkatan penderita hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular.

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiobesitas

Melalui penelitian Ibrahim et al. (2016), dilaporkan bahwa α -mangostin memiliki beragam efek antiparasit, antihelminik dan antiobesitas. Berikut merupakan beberapa penelitian yang telah melaporkan aktivitas tersebut 1) aktivitas berskala sedang dalam antiplasmodial in vitro terhadap Plasmodium falciparum (Taylor & Mangostin, 2006); 2) α -mangostin dapat menjadi alternatif insektisida untuk pengendalian wereng coklat (Bullangpoti et al., 2007); dan 3) α -mangostin memiliki sitotoksitas in vitro terhadap sel 3T3-L1 serta menghambat sintase asam lemak (FAS, EC 2.3.1.85) (Quan et al., 2012).

Larson et al. (2010) melakukan penelitian aktivitas larvasida dengan menempatkan α -mangostin dalam kondisi

semi lapangan. Dari hasil penelitian dilaporkan bahwa senyawa tersebut dapat meningkatkan P450 dan aktivitas glutathion S-transferase dalam larva, namun menurunkan aktivitas esterase. α -mangostin juga tidak menunjukkan efek samping pada tikus muda, bahkan dalam dosis tinggi 80 mg/kg.

Melalui penelitian Bullangpoti et al. (2007), efisiensi pengendalian wereng coklat di Thailand diteliti dari ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.). Dalam pembuatan ekstrak digunakan beberapa pelarut, yakni heksana, aseton, diklorometana, dan etanol. Walau begitu, yang menunjukkan kontrol paling baik terhadap wereng coklat berasal dari ekstrak etanol, dengan nilai LC_{50} sebesar 4.5% g/ml. Selain itu, toksisitas dari α -mangostin dilaporkan bernilai lebih rendah dibanding imidacloprid (LC_{50} : 0,0042%). Kemudian, dilaporkan bahwa enzim karboksilesterase menunjukkan aktivitas lebih kuat dibanding enzim lainnya pada detoksifikasi *in vitro*. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis memiliki potensi sebagai insektisida terhadap kontrol wereng coklat karena memiliki efisiensi yang tinggi dengan tidak menyebabkan resistensi. Selain itu, kerusakan lingkungan juga dihasilkan dalam jumlah minimal.

Quan et al. (2012) melaporkan sitotoksitas *in vitro* α -mangostin terhadap sel 3T3-L1 dan efek penghambatannya pada asam lemak sintase (FAS, EC 2.3.1.85). Berdasarkan penelitian, α -mangostin dengan nilai IC_{50} 20 μ M memiliki sitotoksitas yang tidak rumit pada kejadian apoptosis seperti peningkatan permeabilitas membran, potensi membran mitokondria dan kondensasi kromatin nuklir.

Penurunan aktivitas FAS pada sel juga terjadi bersamaan dengan sitotoksitas ini, yang dapat diselamatkan dengan 50 μ M atau 100 μ M asam palmitat

eksogen. Ini menunjukkan bahwa α -mangostin menginduksi apoptosis dari 3T3-L1 preadipocytes dengan menghambat FAS. Alfa-mangostin juga menunjukkan kemampuannya untuk menekan akumulasi lipida intraselular dalam membedakan adiposit dan stimulasi lipolisis pada adiposit dewasa; hal ini terkait dengan penghambatan FAS-nya juga. Juga ditemukan bahwa kerentanan 3T3-L1 preadipocytes terhadap efek sitotoksik α -mangostin lebih tinggi dibandingkan dengan adiposit dewasa. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa penghambatan FAS oleh mangostin mungkin disebabkan oleh tindakan yang lebih kuat pada domain sintase ketoasil dan tindakan yang lebih lemah pada domain asetil/malonil transferase. Temuan ini menyatakan kegunaan α -mangostin dalam mengobati atau mencegah obesitas.

Dalam penelitian Abuzaid et al. (2016), dilakukan pengujian aktivitas antiobesitas untuk melihat pengaruh ekstrak *pericarp* manggis dalam dua konsentrasi yang berbeda terhadap tikus percobaan yang diberi diet berlemak tinggi. Kandungan resistin, adiponektin, dan leptin ditentukan karena memiliki keterkaitan dengan penyakit obesitas. Ketika obesitas, konsentrasi resistin akan meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah makanan berlemak tinggi. Sementara, kandungan adinopektin akan berkurang terkait adanya produksi berlebih dari sitokin proinflamasi. Layaknya resistin, konsentrasi leptin pun akan meningkat. Pengukuran ketiga hal tersebut dilakukan menggunakan ELISA. Tikus percobaan dibagi ke dalam lima kelompok, yaitu normal, orlistat, dosis 1, dosis 2, dan control yang tidak diberi perlakuan apapun selain MSG dan makanan berlemak tinggi. Pada hasil didapatkan bahwa konsentrasi resistin yang rendah terdapat pada tikus yang diberikan ekstrak kulit manggis pada kedua konsentrasi (200 dan 500 mg/kg BB). Di sisi lain, konsentrasi adinopektin meningkat

lebih banyak pada perlakuan pemberian ekstrak kulit manggis sebanyak 500 mg/kg BB. Pada uji konsentrasi leptin, didapatkan hasil bahwa dosis 1 dan dosis 2 dapat menurunkan konsentrasi leptin secara signifikan, bahkan lebih rendah dibandingkan dengan orlistat. Berdasarkan hasil tersebut, dapat dikatakan bahwa ekstrak *pericarp* manggis dapat menjadi potensi besar dalam mencegah obesitas. Selain itu, ekstrak *pericarp* manggis pun memiliki toksisitas yang rendah terhadap hati tikus. Turunan xanthone, yaitu α -mangostin merupakan senyawa dalam ekstrak *pericarp* manggis yang kemungkinan memiliki pengaruh dalam mengurangi kandungan lemak dalam hati.

Abuzaid et al. (2016b) juga melakukan penelitian lain seputar potensi ekstrak etanol kulit manggis (EEKM) dalam mencegah obesitas dengan cara mengevaluasi nilai FAS dalam *monosodium glutamate* (MSG) dan makanan berkalori tinggi yang diinduksi terhadap tikus Wistar. Perlakuan pemberian EEKM dibedakan dalam dua konsentrasi, yakni 200 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Pada hasil penelitian terlihat bahwa makanan berkalori tinggi dan MSG dapat meningkatkan berat badan. Seperti yang dinyatakan Diemen et al. dalam Abuzaid et al. (2016), MSG mampu menghancurkan nukleus ventromedial hipotalamus dan arkuata pada bayi tikus, yang mengarah pada perkembangan obesitas karena kurangnya kontrol penyerapan berlebih dan pengeluaran energi. Walau begitu, pemberian EEKM menunjukkan berat badan yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol, bahkan lebih rendah dibanding orlistat yang umum dikenal sebagai obat untuk mengurangi obesitas.

Selain itu, pemberian EEKM juga memberikan kadar FAS yang secara signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Hasil tersebut diperkuat dengan pernyataan Li et al. dalam Abuzaid et al. (2016), yaitu α -mangostin mampu secara efektif menurunkan ekspresi FAS dan menghambat aktivitas FAS intraseluler, mengakibatkan penekanan

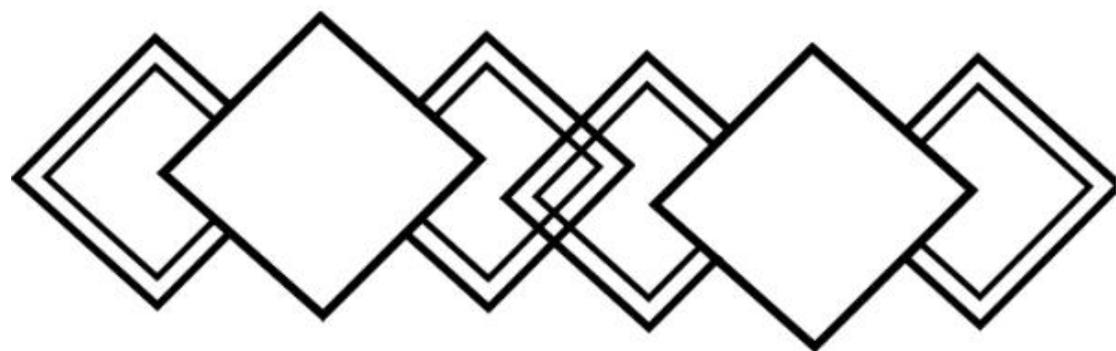
akumulasi asam lemak intraseluler. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa EEKM memberikan efek yang baik dalam mencegah obesitas.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Adnyana et al. (2016), ekstrak *pericarp* manggis menunjukkan aktivitas hambat pankreas yang lebih besar dibanding α -mangostindan xanthone. Penghambatan aktivitas pankreas dan α -amilase dibutuhkan dalam pengobatan obesitas karena dapat mengurangi energi penyerapan dan asupan, juga mengontrol hidrolisis rantai lipopitik dan glikosidik utama untuk pencernaan. Diduga bahwa aktivitas hambat ini terjadi dari adanya keberadaan senyawa flavonoid, tannin, dan saponin dalam ekstrak *pericarp* manggis. Di sisi lain, α -mangosteen menunjukkan aktivitas hambat α -amilase yang lebih besar dibanding ekstrak *pericarp* manggis. Penelitian ini menunjukkan bahwa terkandung senyawa bioaktif dalam ekstrak *pericarp* manggis yang memiliki potensi antiobesitas.

Song dalam Widowati et al. (2020) menyatakan bahwa obesitas dapat dipicu oleh akumulasi lemak dan adipogenesis. Penelitian lain mengenai aktivitas anti-obesitas dilakukan oleh Widowati et al. (2020) dengan cara memeriksa pengaruh ekstrak kulit manggis (EKM) dan senyawa xanthone (α -mangostin dan γ -mangostin) terhadap gen adipogenik yang terdiri dari PPAR γ , C/EBP α , SCD1, LPL, aP2, adipoQ, dan FAS dalam sel 3T3-L1. Pada uji viabilitas sel menunjukkan bahwa seluruh sampel bersifat aman bagi sel 3T3-L1, kecuali α -mangostin sebanyak 75 μ M. Pengujian untuk melihat aktivitas antiobesitas juga dilihat berdasarkan penghambatan gen adipogenesis. Hal ini disebabkan adipogenesis merupakan proses kompleks yang berkaitan dengan gen dan enzim spesifik dalam regulasi diferensiasi adiposit. Akumulasi lemak dapat mengaktifkan gen PPAR γ yang bersifat krusial bagi induksi diferensiasi adiposit

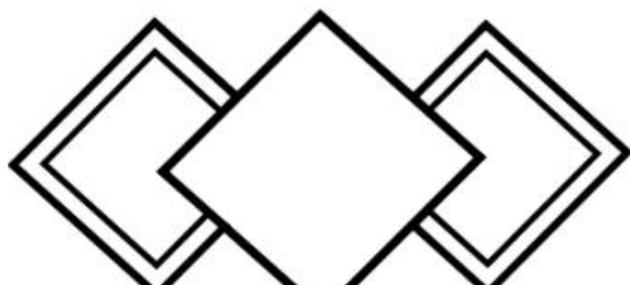
(Moseti et al. dalam Widowati et al., 2020). Gamma mangostin dan EKM dengan konsentrasi 50 μM terbukti paling mampu menekan ekspresi gen dalam adipogenesis. Sementara, alpha-mangostin hanya dapat menekan ekspresi gen C/EBP α , AdipoQ, dan FAS pada konsentrasi 25 dan 50 μM .

Penggumpalan lipid merupakan salah satu faktor terjadinya obesitas. Melalui penelitian (Widowati et al., 2018), dilaporkan bahwa ekstrak kulit manggis (EKM), α -mangostin (AM), dan γ -mangostin (GM) mampu menurunkan kadar pengumpulan lipid, terutama dari EKM dengan konsentrasi 50 $\mu\text{g/ml}$. Obesitas juga memiliki keterkaitan dengan tingkat kolesterol, dengan peningkatan kolesterol sendiri dipengaruhi oleh konsumsi asam lemak jenuh rantai panjang. Berdasarkan penelitian, EKM dengan konsentrasi 50 $\mu\text{g/ml}$ memiliki daya hambat paling kuat (33.33%), bahkan mendekati nilai kolesterol dari kontrol negatif (29.43%). Menurut Ahmadian et al. dalam Widowati et al. (2018), Trigliserida (TG) dalam jaringan adiposa bertindak sebagai bentuk penyimpanan energi utama. Obesitas yang berhubungan dengan hipertrofi adiposity terjadi ketika sintesis TG melebihi pemecahan TG dan menghasilkan peningkatan penyimpanan TG. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa tingkat trigliserida yang tinggi dapat memicu obesitas. Dari penelitian ini didapatkan EKM 50 μM dan GM 75 μM menunjukkan tingkat TG yang rendah (201.90 mg/dl dan 210.76 mg/dl) dan mendekati kontrol negatif (195.37mg/dl). Potensi ekstrak kulit manggis menjadi agen antiobesitas diduga disebabkan oleh kandungan xanthone yang terkandung di dalamnya. Xanthone memiliki potensi yang baik dalam mengontrol dan memodifikasi sindrom metabolic dan gangguan terkait seperti obesitas (Shandizet al. dalam Widowati et al., 2018).



Bab 10

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antimalaria



Bab 10

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antimalaria

A. Malaria

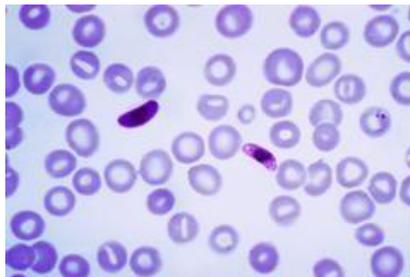
Penyakit malaria tropika disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium*. *P. falciparum* merupakan species yang paling berbahaya karena penyakit yang ditimbulkan dapat menjadi fatal akibat komplikasi pada otak. Parasit ini terdapat di daerah tropik terutama Afrika dan Asia tenggara (Muis et al., 2013.)

Dalam penyakit malaria, infeksi baik inang maupun parasit berada dalam stress oksidatif. Peningkatan tingkat produksi ROS (reaktif spesies oksigen) diproduksi oleh neutrofil teraktivasi dalam inang dan selama degradasi hemoglobin di parasit. Efek ROS pada malaria dapat berupa menguntungkan dan patologis, tergantung pada jumlah dan tempat produksi (Tyagi et al., 2017).

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antimalaria

Malaria merupakan penyakit menular dan menjadi kasus pada lebih dari 90 negara dengan 40% populasi dunia. *Plasmodium falciparum* merupakan satu dari kelima parasit yang memiliki tingkat kematian tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bunyong et al. (2014), penentuan aktivitas antimalaria ditentukan cara *in vitro* dan *in vivo* dari ekstrak etanol manggis. Pada *in vitro*, IC_{50} digunakan sebagai indikator aktivitas malaria yang dimiliki ekstrak etanol lapisan tipis *Garcinia mangostana* Linn. Sementara pada *in vivo*, dilakukan menggunakan 4 hari- uji supresif pada model tikus yang telah terinfeksi oleh

Plasmodium berghei. Pada uji *in vivo*, pemberian ekstrak diberikan 4 jam setelah perlakuan infeksi. Untuk pengujian *in vitro* didapatkan hasil IC_{50} terhadap parasite Plasmodium falciparum 3D7 sensitif-klorokuin- dan K1 resisten-klorokuin masing-masing sebesar 11.12 dan 7.54 $\mu\text{g/ml}$. Nilai tersebut menandakan bahwa aktivitas malaria yang dimiliki termasuk kategori lemah dan sedang. Senyawa turunan xanthone, α -mangostin, diduga memiliki potensi paling besar terhadap klon P. falciparum yang resisten dan sensitif terhadap klorokuin. Seperti dalam uji *in vitro*, didapatkan pula hasil aktivitas anti-malaria dalam kategori sedang dalam uji *in vivo*. Ekstrak etanol yang menunjukkan aktivitas tersebut memiliki dosis minimum 250 mg/kg berat badan/hari. Menurut Risoe et al., Fotie et al., dalam Bunyong et al. (2014) Penghambatan parasit atau aktivitas plasmodium ini diduga dari terhambatnya formasi hemozoin parasite akibat reaksi antara kompleks larut dengan heme.



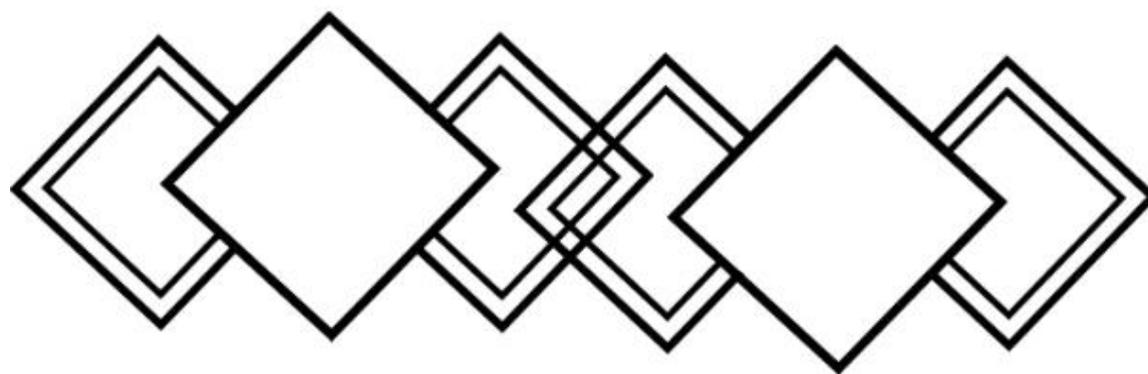
Gambar 10.1. Parasit Plasmodium falciparum yang telah umum dikenal sebagai penyebab penyakit malaria. (Sumber: https://id.wikipedia.org/wiki/Plasmodium_falciparum)

Penelitian yang dilakukan oleh Tjahjani (2017) menunjukkan aktivitas antimalaria yang menjanjikan dari ekstrak, heksana, dan fraksi etilasetat kulit *Garcinia mangostana* Linn dengan IC_{50} kurang dari 10 $\mu\text{g/mL}$. Namun, fraksi butanolik dan air menunjukkan aktivitas antimalaria yang sangat lemah. Golongan xanthone, seperti garcinone C dan garcinone D juga terdapat di kulit *Garcinia mangostana* Linn,

dan telah dilaporkan menunjukkan aktivitas antimalaria aktif (Tjahjani & Widowati, 2013). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa aktivitas antimalaria yang ditunjukkan oleh ekstrak kulit dan fraksi disebabkan oleh adanya alfa-mangostin, gamma-mangostin, garcinone C, dan garcinone D pada kulit manggis. Selanjutnya, aktivitas antimalaria xanthone sebelumnya terkait dengan interferensi dengan polimerisasi heme pada parasit malaria (Ignatushchenko et al., 2000). Dilaporkan bahwa xanthone membentuk kompleks larut dengan dimmer heme sehinggameningkatkan tekanan osmotik dalam vakuola parasit makanan menyebabkan lisis dan kematian parasit (Riscoe et al., 2005). Kulit *Garcinia mangostana linn* ekstrak etanol juga mengganggu metabolisme asam trikarboksilat (TCA) parasit seperti yang ditunjukkan oleh tidak adanya produk malat dalam media kultur (Chaijaroenkul et al., 2014).

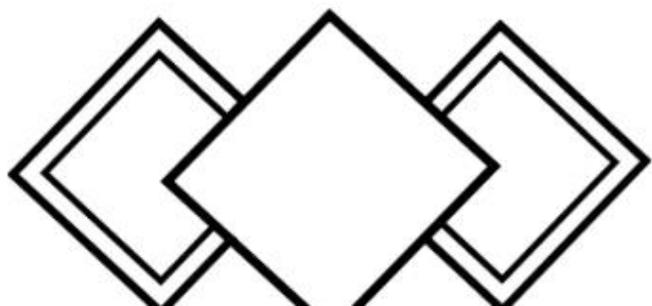
Melalui penelitian Marito et al. (2016), terbukti bahwa ekstrak etanol kulit manggis mampu menurunkan kandungan parasitemia. Digunakan parasit Plasmodium berghei karena dapat menyebabkan penyakit malaria pada rodentia. Kandungan parasitemia diukur dari sediaan apus darah tipis dengan menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi per 1000 eritrosit x 100%. Ekstrak etanol kulit manggis dibuat dalam 3 jenis perlakuan, yaitu dosis EEKM 2,5 mg dalam 0,1 ml akuades untuk kelompok E1, dosis EEKM 0,5 mg dalam 0,1 ml akuades untuk kelompok 2, dan dosis EEKM 0,1 mg dalam 0,1 ml akuades untuk kelompok 3. Pada hasil didapatkan bahwa kelompok E1 memberikan penurunan persen parasitemia yang signifikan, bahkan hampir mendekati kontrol positif (artemisinin). Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis memiliki potensi sebagai agen antiplasmodium. Hal ini diperkuat dengan fakta bahwa kulit manggis mengandung senyawa antioksidan fenolik xanthone yang dapat memerangkap radikal bebas yang terbentuk selama perjalanan penyakit malaria dan mampu

menghambat polimerisasi heme secara *in vitro* yang dapat mencegah degenerasi heme bebas yang bersifat toksik bagi parasit menjadi kristal hemozoin yang bersifat tidak toksik bagi parasit (Marito et al. ,2016).



Bab 11

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antimikroba



Bab 11

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antimikroba

A. Penyakit Terkait Mikroba

Plak gigi adalah biofilm terkait gigi yang memainkan peran penting berperan dalam penyebab karies gigi. Organisme kariogenik seperti *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* dan *Lactobacillus acidophilus* memainkan peran penting dalam etiologi karies. Pertumbuhan organisme ini akan memiliki pengaruh besar pada inisiasi dan perkembangan penyakit (Sivapathasundharam & Raghu dalam Janardhan et al., 2017).

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antimikroba

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cunha et al. (2014), aktivitas antimikroba dari ekstrak etanol daun, *pericarp*, dan resin *Garcinia mangostana linn* ditentukan menggunakan metode difusi agar. Digunakan bakteri gram-positif *Staphylococcus aureus* dengan agar Mueller-Hinto.

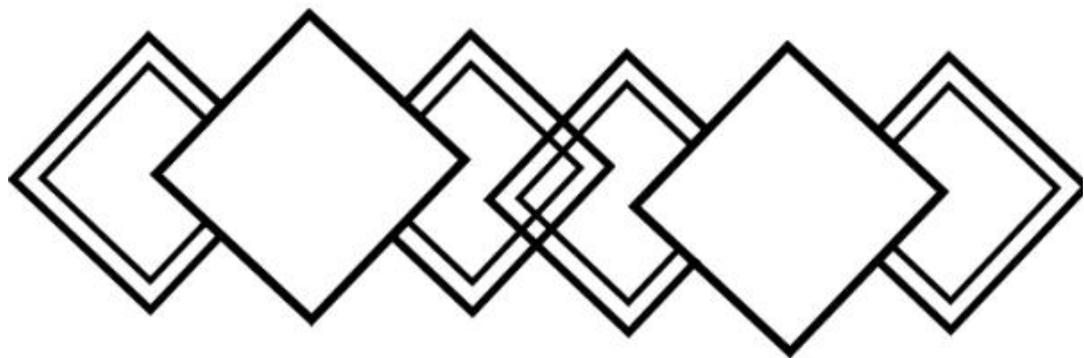
Didapatkan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) paling besar dihasilkan dari ekstrak *pericarp* manggis 100 mg sebesar 10 mm dengan kontrol positif sebesar 8 mm. Aktivitas antimikroba ini kemungkinan berasal dari senyawa fenolik yang terdapat dalam manggis.

Janardhan et al. (2017) membuktikan bahwa ekstrak kloroform kulit manggis efektif berperan dalam melawan penyakit gigi karena efektif menjadi agen antibakteri terhadap *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis* dan *Lactobacillus acidophilus*. Melalui penelitiannya, aktivitas

antimikroba dievaluasi melalui perhitungan zona inhibisi dengan metode difusi sumuran. Sebagian besar mikroorganisme menunjukkan antimikroba zona di atas 3 mm menunjukkan antibakteri yang cukup besar efek penghambatan kulit manggis terhadap mikroorganisme ini. Ekstrak manggis memberikan kisaran zona hambat dari 3-13,6 mm pada konsentrasi ekstrak 100 mg/ml pada pengujian bakteri. Konsentrasi hambat minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) yang sangat rendah pada *S. oralis* dan *L. acidophilus* menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis terbukti efektif sebagai agen antibakteri bahkan dalam konsentrasi rendah.

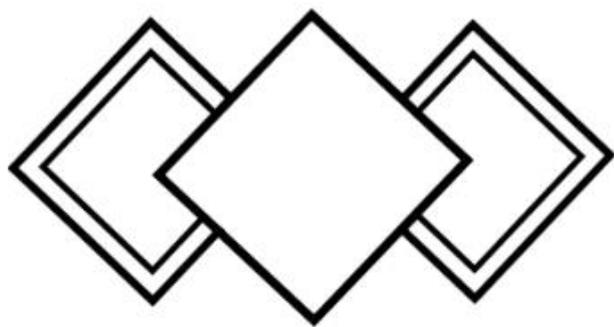
Selain berperan sebagai obat untuk penyakit tertentu, ekstrak kulit manggis juga mampu menjadi bahan alternatif gel antijerawat untuk ekologi kosmetik. Berdasarkan Krisdaphong & Jedsadapaisid (2012), ekstrak memiliki sifat antibakteri terhadap *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. Colli*, *Salmonella* dan *propionibacterium acne* dengan nilai MIC berturut-turut sebesar 0,0098, 0,0098, 0,0195, 0,0195 dan 1,25 mg/mL.

Aktivitas antimikroba dari ekstrak kulit manggis juga dilaporkan efektif terhadap bakteri gram negatif *E. coli*. Pada penelitian Indrianingsih et al. (2020), ekstrak kulit *Gracinia mangostana linn* menunjukkan aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri sebesar 2,80 mm pada konsentrasi 500 ppm terhadap *E. coli* tetapi tidak ada penghambatan terhadap *S. aureus*. Walaupun demikian, Ekstrak kulit *Gracinia mangostana linn* menunjukkan penghambatan yang baik terhadap *S. aureus* pada 10000 ppm sebesar 6,92 mm, sedangkan terhadap *E. coli* sebesar 4,58 mm. Diduga bahwa aktivitas ini berasal dari senyawa xanthon dan fenolik yang terkandung dalam ekstrak kulit manggis.



Bab 12

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antadipogenesis dan Antikolestrol



Bab 12

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antadipogenesis dan Antikolestrol

A. Adipogenesis

Pertumbuhan jaringan adiposa melibatkan pembentukan adiposit baru dari sel prekursor, yang kemudian mengarah pada peningkatan ukuran adiposit (Rayalam et al. dalam Darsono et al., 2015). Adipogenesis merupakan proses dengan beberapa tahap yang melibatkan kaskade faktor transkripsi dan protein siklusal. Mengatur ekspresigen dan mengarah ke perkembangan adiposit (Rayalam et al. dalam Darsono et al., 2015). Di sisi lain, penyakit seperti obesitas ditandai dengan adanya pengumpulan jaringan adiposa yang terdiri dari sel-sel lemak (Williams et al.; Stephens; Furuyashiki et al. dalam Darsono et al., 2015).

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiadipogenesis

Obesitas merupakan penyakit dengan keadaan meningkatnya massa sel lemak dan berkaitan erat dengan penyakit kronis diabetes, hipertensi, dan beberapa jenis kanker. Dalam penelitian Darsono et al. (2015) , potensi antiobesitas dievaluasi dari ekstrak kulit manggis. Pada hasil didapatkan bahwa baik ekstrak kulit manggis (EKM) maupun senyawa xanthone (α -mangostin, garcinone-C dan garcinone-D) dapat menurunkan kadar trigliserida dalam sel HepG2 dengan EKM memberikan tingkat penurunan paling signifikan. Penurunan tingkat trigliserida dapat disebut juga sebagai inhibisi adipogenesis. Selain tingkat trigliserida,

aktivitas hambat kolesterol juga diuji untuk mengetahui potensi anti- obesitas yang dimiliki manggis. Layaknya pada tingkattrigliserida, EKM juga memberikan aktivitas hambat kolesterol paling besar, lebih dari 50%, pada konsentrasi diatas 15.625 $\mu\text{g/ml}$. Bahkan, EKM menunjukkan aktivitas hambat 100% pada konsentrasi 125 $\mu\text{g/ml}$.

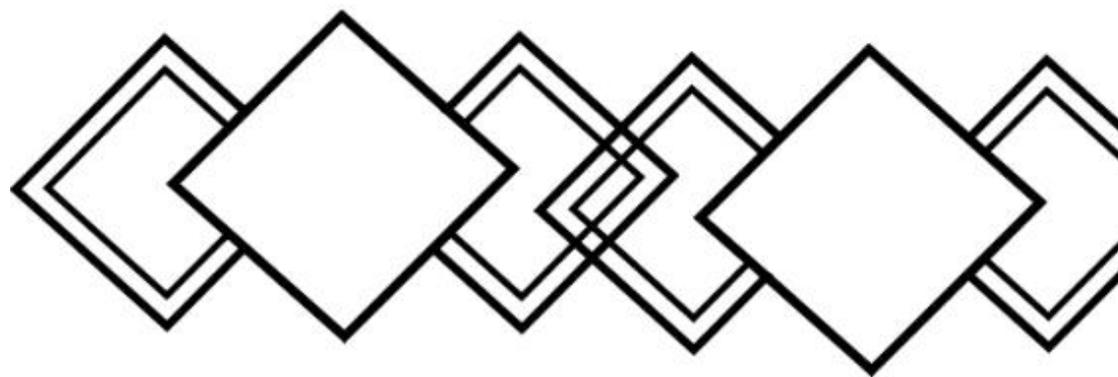
C. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antikolesterol

Salah satu penyebab penyakit jantung koroner di Indonesia adalah peningkatan kadar LDL (Low Density Lipoprotein) serum yang ditimbulkan akibat pola konsumsi makanan. Masyarakat Indonesia menyukai makanan yang digoreng, yaitu proses penggorengan biasanya menggunakan minyak jelantah yang harganya lebih ekonomis (Tjahjono dalam Raharjo, 2015).

Pada penelitian Raharjo & Monica (2015), pengaruh ekstrak etanol kulit manggis (EEKM) terhadap penurunan LDL dan peningkatan HDL diteliti dengan melihat perubahan yang terjadi pada tikus putih Wistar setelah diberi minyak jelantah. Tikus percobaan dibagi ke dalam 6 perlakuan, terdiri dari pemberian minyak jelantah (K_{MJ}), pemberian kulit manggis (K_{KM}), pemberian Na-CMC 0,5% (K_{CMC}), dan 3 perlakuan ekstrak kulit manggis (P_3). Dosis ekstrak kulit manggis yang diberikan pada perlakuan 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah 600 mg/kg BB, 800 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB. Ekstrak kulit manggis menunjukkan dapat menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan. Kulit buah manggis mengandung senyawa xanthone yang dapat menghambat proses kolesterologenesis pada tahap sintesis squalene sebelum berlanjut menjadi kolesterol (Wiwin et al. dalam Raharjo & Monica, 2015). Pada kadar HDL, hanya varian ekstrak manggis 1000 mg/kg BB saja yang memberikan peningkatan secara signifikan. Selain pada penurunan LDL, peningkatan sintesis dan sekresi HDL dari hepar dan usus halus juga disebabkan oleh senyawa xanthone. Hasil penelitian

ini membuktikan bahwa ekstrak kulit manggis mempunya potensi sebagai agen anti- kolesterol.

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Beberapa kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL, trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol-HDL (Ratnawati et al., n.d.). Melalui penelitiannya, pengaruh ekstrak etanol kulit manggis terhadap kadar kolesterol tikus wistar dievaluasi dengan memberikan EEKM dalam 3 perlakuan berbeda. Ketiga perlakuan EEKM masing-masing diberikan dosis sebesar 45 mg/kgBB, 90 mg/kgBB, dan 180 mg/kgBB. Terbukti bahwa D1, D2, dan D3 tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan simvastatin yang berfungsi sebagai pembanding. Hal ini menunjukkan EEKM memiliki efek menurunkan kadar kolesterol total setara dengan simvastatin.

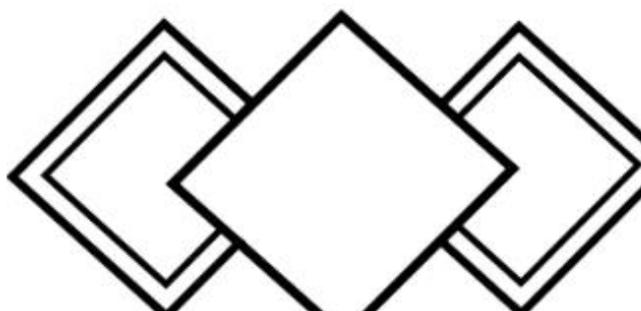


Bab 13

Manfaat Ekstrak

Kulit Manggis

Sebagai Antiaging



Bab 13

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiaging

A. Penuaan Kulit

Penuaan kulit umumnya terbagi menjadi dua kategori, yakni penuaan intrinsik atau penuaan kronologis yang terkait dengan semakin bertambahnya usia dan penuaan ekstrinsik yang terkait dengan paparan faktor-faktor luar (Sjerobabski & Situm dalam Ahmad & Damayanti, 2018). Paparan sinar ultraviolet (UV) yang terkandung dalam sinar matahari merupakan salah satu faktor ekstrinsik yang paling berpengaruh dalam proses penuaan kulit. Penuaan kulit pun umum dikenal sebagai photoaging (Helfrich et al. dalam Ahmad & Damayanti, 2018).

Kulit manusia dapat rusak apabila terpapar sinar ultraviolet dalam jangka waktu yang lama. Sinar ultra violet (UV) dapat digolongkan menjadi UV A dengan panjang gelombang di antara 320 – 400 nm, UV B dengan panjang gelombang 290 – 320 nm dan UV C dengan panjang gelombang 10 – 290 nm. Semua Sinar UV A diemisikan ke bumi, sedangkan sinar UV B sebagian diemisikan ke bumi (terutama yang panjang gelombangnya mendekati UV A.)

Sinar ultraviolet memberikan memberikan beberapa kerugian pada kulit, yaitu kemerahan, memicu tumbuhnya sel kanker, dan menghilangkan elastisitas kulit. Secara umum, sinar ultraviolet, terutama sinar UV B dapat menimbulkan gejala kemerahan pada kulit. Hal ini merupakan suatu bentuk iritasi kulit yang terpapar sinar ultraviolet. Biasanya gejala ini juga disertai rasa gatal pada bagian kulit yang memerah (Isfardiyana & Safitri, 2014).

B. Ekstrak Manggis Sebagai Antiaging

Menurut Farage dalam Widowati et al. (2020), penuaan kulit adalah proses alami yang kompleks yang ditandai dengan penurunan bertahap integritas struktural dan ketidakseimbangan fisiologis jaringan kulit. Penuaan kulit diduga disebabkan oleh stress oksidatif, sehingga senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dianggap dapat melindungi sel kulit dari kematian. Dalam penelitian yang dilakukan Widowati et al. (2020), potensi antioksidan dan antiaging dari ekstrak kulit manggis (EKM) dievaluasi menggunakan beberapa metode, salah satunya adalah simulasi docking molekuler.

Pada hasil simulasi didapatkan bahwa semua senyawa berhasil merapat ke reseptor. Afinitas yang mengikat diambil dan dibandingkan satu sama lain. Afinitas pengikatan tertinggi terhadap MMP 1 dimiliki oleh α -mangostin sebesar $-8,9$ kkal mol⁻¹. Gamma-mangostin memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap NEP (-7.8 kkal mol⁻¹). Sedangkan gamma- mangostin memiliki ikatan kuat terhadap PPO3 (-6.8 kkal mol⁻¹). Tak satu pun dari senyawa melebihi afinitas pengikatan ligan terikat, kecuali gamma-mangostin terhadap PPO3. Selain itu, aktivitas antiaging juga ditentukan daya hambat terhadap kolagenase. Menurut Pittayapruek dalam Widowati et al. (2020), sintesis matrix metalloproteinase (MMPs), suatu enzim yang terlibat dalam hidrolisis kolagen, memainkan peran penting dalam perkembangan kulit penuaan. Dalam penelitian ini α -mangostin. Dengan demikian, menunjukkan potensi manggis fitokimia untuk menghambat perkembangan pembentukan kerutan. Kedua hasil uji ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat menjadi kandidat antiaging.

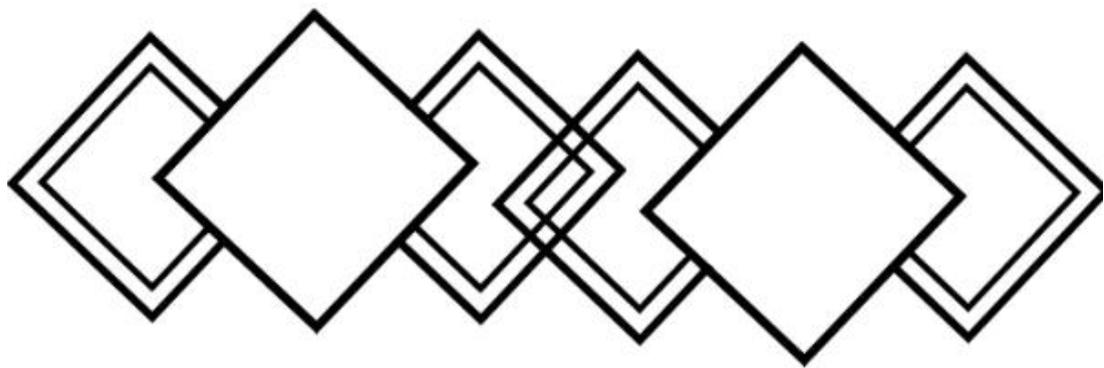
Cahyana dalam Yatman (2012) menyatakan, xanthone dapat berfungsi sebagai antiaging karena dapat menghalangi teroksidasinya vitamin dan asam lemak tak jenuh ganda

(yang merupakan penyusun dinding sel saraf) oleh radikal bebas. Hal ini akan menghambat kerusakan jaringan sel yang menyebabkan kulit keriput karena kehilangan elastisitas kolagen dan ototnya, serta menghambat bintik pigmen berupa flek.

Fitri et al. (2016) menyatakan bahwa energi elektromagnetik yang mengandung sinar ultraviolet, sinar tampak, dan radiasi inframerah didapatkan dari sinar matahari. Kolagen merupakan salah satu komponen dominan yang berada dalam lapisan dermis kulit. Walau begitu, densitas kolagen dapat berkurang disebabkan oleh adanya paparan sinar UVB. Sinar tersebut mampu mematikan sel kolagen karena memiliki radikal bebas. Penelitian ini pun dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak kulit manggis terhadap densitas kolagen setelah terpapar UVB. Pada hasil didapatkan bahwa manggis dapat mempertahankan ketebalan kolagen hampir setara dengan perlakuan normal. Selain itu, densitas kolagen pada perlakuan manggis juga memberikan nilai yang hampir mendekati keadaan normal. Uji ketebalan maupun densitas kolagen yang baik didapatkan dari ekstrak kulit manggis dengan konsentrasi sebesar 50%. Kulit manggis dapat memberikan efek berikut karena memiliki sifat antioksidan, sehingga dapat menghambat pembentukan ROS. Kemudian, dapat juga menghambat penghancuran kolagen oleh sinar UVB dan meningkatkan kolagen dermis (IPB dalam Fitri et al., 2016).

Seperti yang telah dijabarkan sebelumnya, ekstrak kulit manggis memiliki potensi yang baik sebagai agen aktivitas antiaging. Penelitian lain yang mendukung pernyataan tersebut dikemukakan oleh Setyowati & Setyani (2018). Nanopartikel (NP) merupakan jenis koloid dalam sistem penghantaran obat yang menyusun partikel dengan ukuran berkisar dari 10 hingga 1000 nm (Setyowati & Setyani, 2018).

Kelebihan yang dimiliki oleh nanopartikel adalah memiliki sifat penyerap-UV maupun refleksi-UV. Selain itu, *sunscreen* dengan bahan nanopartikel juga dapat melemahkan panjang gelombang yang lebih pendek dari radiasi UV karena ukuran partikel yang amat kecil. Di sisi lain, telah banyak penelitian yang mendapatkan temuan bahwa α -mangostin dapat mencegah radiasi UV dalam merusak kulit. Maka dari itu, *sunscreen* dengan bahan nanopartikel diduga akan menghasilkan efek dan kemanjuran yang lebih baik.

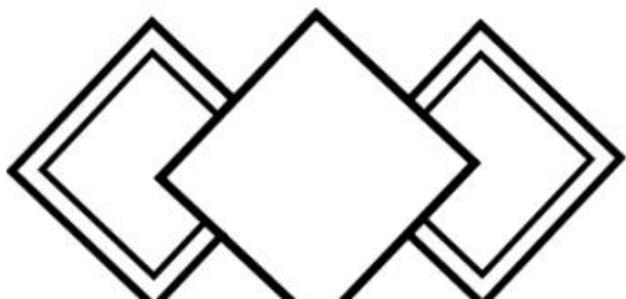


Bab 14

Manfaat Ekstrak Kulit

Manggis Sebagai

Antihiperagregasi Darah



Bab 14

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antihiperagregasi Darah

A. Penyakit Jantung Koroner dan Aterosklerosis

Penyakit jantung koroner (PJK) ialah penyakit jantung yang terutama disebabkan karena penyempitan arteria koronaria akibat proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. PJK terus menjadi penyebab utama kematian diantara individu orang-orang dewasa di Australia dan Selandia Baru, keadaan ini tetap berlanjut sekalipun terjadi peningkatan dalam pencegahan dan penanganan penyakit (Esther dalam Karyatin, 2019).

Aterosklerosis merupakan penyakit kardiovaskular memicu proses yang kompleks dan multifaktorial yang melibatkan faktor genetik dan lingkungan (Widowati et al., Hoffbrand et al. dalam Widowati et al., 2014). Agregasi atau pengumpulan trombosit memainkan peran penting dalam pembentukan trombus karena pembekuan darah yang tidak terkontrol. Trombus yang terbentuk dapat menyebabkan penyumbatan arteri koroner dan pembuluh darah di otak (Gawaz, Hansson dalam Widowati et al., 2014).

B. Ekstrak Manggis Sebagai Antihiperagregasi Darah

Menurut WHO dalam Widowati et al. (2014), penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian terbanyak di dunia dan pada tahun 2030 diperkirakan sebanyak 23,6 juta orang akan meninggal karena PJK, terutama penyakit jantung koroner dan stroke. Peningkatan kematian terbesar diperkirakan terjadi pada Asia Tenggara. Agregasi trombosit memainkan peran penting dalam pembentukan trombus karena

pembekuan darah yang tidak terkontrol. Walau begitu, terdapat beberapa buah yang memiliki aktivitas anti-agregasi dan dapat menyembuhkan beberapa penyakit seperti kerusakan endothelial dan aktivasi leukosit, yakni yang memiliki kandungan senyawa polifenol. Dalam penelitian Widowati et al. (2014), digunakan beberapa penginduksi, yakni COL, ADP, dan EPN. Dari hasil uji didapatkan seluruh konsentrasi α -mangostin dan β -mangostin dapat menurunkan trombosit yang diinduksi EPN. Namun penurunan atau aktivitas antiagregasi tidak ditemukan pada penginduksian COL dan ADP. Dari penelitian ini diduga aktivitas antiagregasi didapat dari senyawa fenol dan flavonoid.

Penyakit kardiovaskular dan fase awal atherosklerosis (inisiasi dan progresi) diduga berasal dari terjadinya oksidasi LDL (Low Density Lipoproteins) (Heinecke dalam Jantan et al., 2011). Di sisi lain, *Garcinia mangostana* atau manggis telah banyak dilaporkan memiliki senyawa antioksidan yang dapat menghambat rantai reaksi oksidasi dari radikal bebas tersebut. Jantan et al. (2011) telah membuktikan bahwa ekstrak manggis memiliki aktivitas paling efektif dalam melawan agregasi trombosit. Dalam penelitiannya, *Gracinia mangost ana Linn* mengandung fenolik yang berlimpah baik dalam daun, ranting, maupun buahnya. Senyawa fenolik yang mendominasi terdiri dari asam protokatekuat, asam p-hidroksibenzoat, asam m-hidroksibenzoat dan asam 3,4-dihidroksimandelat (Ji et al. dalam Jantan et al., 2011). Selain itu, ekstrak ranting dan daun manggis juga memberikan daya hambat yang kuat terhadap pada trombosit agregasi yang diinduksi oleh AA (Asam Arakidonat), dengan nilai IC50 15,6 dan 16,8 g/ml.

Bab 15

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antialergi

A. Alergi

Rhinitis alergi merupakan suatu penyakit inflamasi pada mukosa hidung yang disebabkan oleh reaksi alergi pada pasien yang sebelumnya sudah tersensitisasi dengan alergen yang sama serta dilepaskannya mediator-mediator kimia pada saat terpapar kembali dengan alergen tersebut (Rafi et al. dalam Septriana et al., 2019).

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Anti-alergi

Menurut Bousquet dalam Kadarullah et al. (2017), Rinitis Alergi (RA) adalah suatu proses inflamasi pada mukosa hidung yang diperantarai oleh IgE setelah inang alergen. Gejalanya terdiri dari hidung beringsus, hidung tersumbat, hidung gatal dan bersin yang dapat membaik secara spontan atau melalui pengobatan. Penyakit ini bersifat multifaktorial yang diinduksi oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan termasuk polutan. Alergi ini dapat diakibatkan oleh beberapa hal, beberapa di antaranya adalah degranulasi sel mast, infiltrasi sejumlah sel inflamasi, produksi sitokin inflamasi, dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dari kendaraan bermotor.

Pada penelitian Kadarullah et al. (2017), terbukti bahwa ekstrak kulit manggis tidak memberi pengaruh signifikan terhadap pasien RA menetap derajat sedang berat. Walaupun ekstrak kulit manggis mengandung senyawa

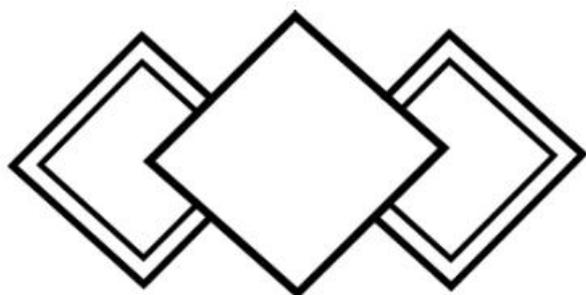
xanthone yang dikenal memiliki aktivitas antiinflamasi maupun antioksidan, diduga bahwa terapi EKM tidak memberi pengaruh bermakna dapat disebabkan oleh banyak faktor. Beberapa diantaranya adalah waktu pemberiannya yang belum lama, dosis yang tidak efektif, dan kemampuan EKM yang tersamar oleh potensi kortikosteroid.

Pengaruh manggis dalam mekanisme alergi yang diperantarai sel mast diturunkan dari sumsum tulang yang diinduksi oleh phorbol 12-miristat 12-asetat (PMA) plus A23187. Chae et al. dalam Ibrahim et al. (2016) membuktikan bahwa α -mangostin mampu menghambat produksi IL-6, Prostaglandin D₂, leukotriene C₄ (LTC₄), dan juga degranulasi pada sel mast turunan sumsum tulang yang diinduksi PMA plus A23187. Selain itu, α -mangostin juga memberikan efek represi ekspresi COX-2. Kedua hasil tersebut mencerminkan bahwa manggis berpotensi dalam merespon inflamasi alergi yang dimediasi oleh sel mast.

Menurut Liu et al. dalam Feng et al. (2020), asma alergi merupakan penyakit terkait dengan aktivasi sel T helper tipe 2 (Th 2) dan AHR dalam jumlah berlebih. α -mangostin dan γ -mangostin terbukti mampu menurunkan fitur patofisiologis asma alergi yang diinduksi ovalbumin tikus asma alergi dan dapat meningkatkan tingkat sitokin Th₂ dan aktivitas phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki potensi sebagai kandidat pengobatan asma alergi (Jang et al. dalam Feng et al., 2020).

Bab 16

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiosteoporosis



Bab 16

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiosteoporosis

A. Osteoporosis

Osteoporosis merupakan suatu kelainan skeletal sistemik yang ditandai oleh rendahnya massa tulang dan kemunduran mikroarsitektur jaringan tulang sehingga terjadi peningkatan kecenderungan fraktur (Gibney dalam Limbong & Syahrul, 2015).

Osteoporosis ditandai oleh dua hal yaitu berkurangnya kepadatan/densitas tulang, kemudian menurunnya kualitas tulang. Densitas tulang yaitu berapa gram mineral per volume tulang. Sedangkan kualitas tulang menyangkut arsitektur, penghancuran, dan pembentukan kembali (mineralisasi) tulang (Limbong & Syahrul, 2015).

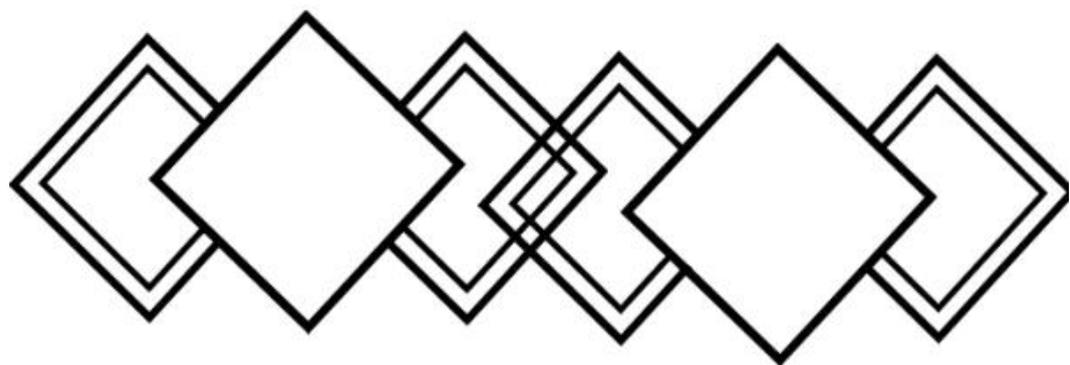
B. Ekstrak Manggis Sebagai Antiosteoporosis

Menurut Mitlak et al. dalam Vellapandian et al. (2017), osteoporosis, sebagaimana didefinisikan oleh WHO adalah penyakit kerangka progresif yang ditandai dengan massa tulang yang rendah dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang yang menyebabkan kerapuhan tulang disertai dengan peningkatan risiko patah tulang. *Postmenopausal* tipe I merupakan penyakit yang umum terjadi pada wanita setelah menopause dikarenakan adanya pengurangan estrogen (Jung Koo et al. dalam Vellapandian et al., 2017).

Penelitian mengenai aktivitas antiosteoporosis dilakukan dengan menguji ekstrak kulit manggis dan kombinasi jus manggis dengan kiwi. Osteoporosis diinduksi dengan ovariektomi pada tikus. Pengaruh dari osteoporosis dievaluasi dengan mengukur panjang dan berat dari femur, nilai abu,

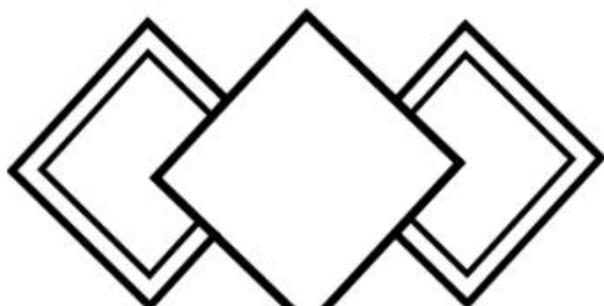
persentase abu, kepadatan tulang dan mineral, kalsium, dan estimasi biokimia serum. Penghilangan ovarium akan menyebabkan meningkatnya berat badan tikus karena adanya penurunan estrogen. Selain itu, ovariectomi juga memicu pengurangan mineral dalam tulang sehingga mempengaruhi panjang dan beratnya. Dari penelitian ini dilaporkan bahwa baik ekstrak kulit manggis maupun jus kombinasi kiwi dengan manggis memberikan pengaruh dalam mencegah osteoporosis pada hewan. Walau begitu, jus kombinasi manggis dan kiwi memberikan hasil yang lebih potensial. Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa flavon dan sterol, senyawa yang terkandung dalam manggis, telah membantu dalam remodeling tulang. Setelah konsumsi fitoestrogen dan prekursor isoflavon ini, metabolisme konversi terjadi di saluran pencernaan yang mengakibatkan terjadinya pembentukan fenol heterosiklik yang serupa dengan struktur estrogen. Karena estrogen steroid digunakan dalam mencegah osteoporosis, fitoestrogen mungkin memiliki efek perlindungan pada wanita *pascamenopause* (Vellapandian et al., 2017)

Osteoklas merupakan sel dengan banyak inti, yang mampu mendegradasi tulang organik dan anorganik matriks. Berbagai macam kondisi patologis disertai dengan pengeroposan tulang, seperti yang ditemukan pada pasien dengan osteoporosis, diketahui memiliki hubungan erat dengan aktivitas berlebihan dari osteoklas (Cappariello et al.; Faccio dalam Idrus & Kiswanjaya, 2016). Idrus & Kiswanjaya (2016) meneliti pengaruh ekstrak manggis dalam mengontrol osteoklas dengan menginjeksi lipopolisakarida (LPS) terlebih dahulu ke dalam tulang kalvaria tikus, diikuti dengan penginjeksian ekstrak manggis, alpha mangostin, atau air garam. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa ekstrak manggis 500 µg menunjukkan penurunan paling tinggi dalam kerusakan tulang dibanding dengan perlakuan lain.



Bab 17

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiartthritis



Bab 17

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiarthritis

A. Arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun sistemik yang penyebabnya belum diketahui. Penyakit ini merupakan peradangan sistemik yang paling umum ditandai dengan keterlibatan sendi yang simetris, berlangsung kronik dan mengenai lebih dari lima sendi (poliartritis) (Pradana dalam Muhammad Muizzulatif et al., 2019). Menurut Liu et al. dalam Zuo et al. (2018), penyakit rheumatoid arthritis menyerang 1% dari total populasi dunia.

B. Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Antiarthritis

Arthritis Reumatoid (RA) adalah gangguan autoimun jangka panjang yang mempengaruhi sendi. Ini biasanya menghasilkan hangat, bengkak, dan sendi yang menyakitkan. Rasa sakit dan kekakuan sering memburuk setelah beristirahat (Al-Rubaye et al., 2017). Lee et al. (2013) menyatakan bahwa TNF- α merupakan pengobatan yang menjanjikan bagi rheumatoid arthritis. Pengukuran jumlah TNF- α dilakukan menggunakan metode ELISA. Pada hasil terbukti bahwa ditunjukkan aktivitas modulasi imun dari manggis, yang diduga berasal dari bahan aktif yang terkandung, yaitu α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin.

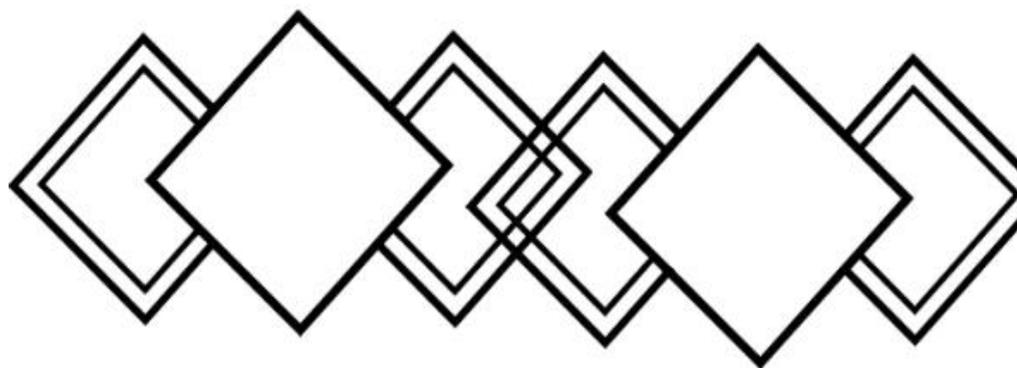
Pada penelitian Zuo et al. (2018), aktivitas antiarthritis yang dimiliki manggis diteliti dengan melihat skor arthritis dan tingkat pembengkakan telapak kaki tikus setelah diberi

ekstrak etanol manggis. Selain itu, uji histologi juga dilakukan untuk meneliti perubahan patologis pada sendi maupun organ. Pada hasil didapatkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis mampu mengurangi tingkat arthritis dan volume telapak kaki tikus, khususnya pada fase awal. Selain itu, ekstrak etanol kulit manggis juga mampu meningkatkan distribusi sel CD25⁺ dan sekresi IL-10 dalam darah tikus yang diinduksi kolagen arthritis.

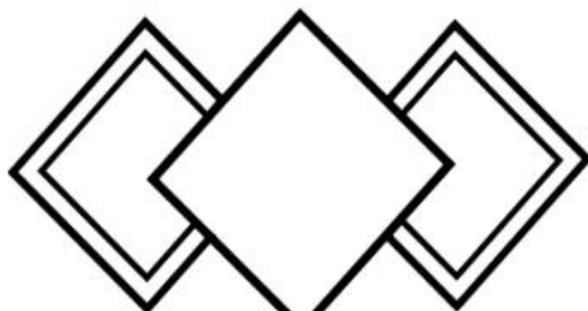
Arthritis yang diinduksi adjuvant (AA) dapat dievaluasi melalui edema kaki, skor arthritis, dan parameter hematologis. α -Mangostin terbukti mampu melindungi sendi dari tikus yang menderita AA, ditandai dengan berkurangnya pembengkakan kaki, pengurangan infiltrasi sel inflamasi, penurunan sekresi IL-1 β dan TNF- α dalam serum, dan penghambatan aktivasi NF- κ B di synovia (Zuo et al. dalam Feng et al., 2020).

Selain itu, Herrera-Aco dalam Feng et al. (2020) juga menyatakan bahwa α -Mangostin memiliki peranan dalam menyembuhkan rheumatoid arthritis. α -Mangostin terbukti menurunkan skor klinis pada kedua dosis (10 dan 40 mg/kg) dan menurunkan skor histopatologi pada arthritis yang diinduksi kolagen dosis tinggi (CIA) pada tikus DBA / 1J.

Penelitian lain dibuktikan oleh Pan et al. dalam Aizat et al. (2019), yakni α -Mangostin dapat menghambat hilangnya tulang rawan pada tikus yang diberi arthritis. Ini dapat dikaitkan dengan kemampuan senyawa untuk memperbaiki apoptosis dan respons peradangan pada sel kondrosit tulang rawan seperti yang diamati Aizat dkk. (2019), oleh penghambatan ekspresi Nf κ B dan enzim proteolitik yang diinduksi IL-1 β lainnya seperti MMP-13 dan A Disintegrin Dan Metalloproteinase dengan Thrombospondin.



Bab 18
Manfaat Ekstrak
Kulit Manggis
untuk Luka Bakar



Bab 18

Manfaat Ekstrak Kulit Manggis untuk Luka Bakar

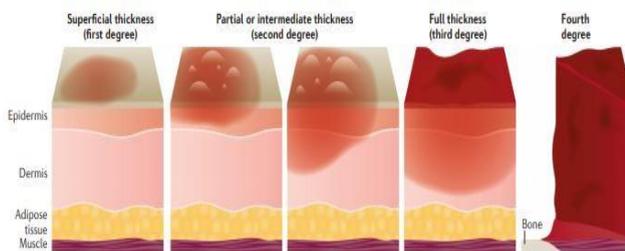
A. Luka Bakar

Luka bakar didefinisikan sebagai kerusakan kulit yang disebabkan oleh panas ekstrim, radiasi, listrik, atau bahan kimia korosif (Bahramsoltani et al., 2017). Lukabakar merupakan salah satu trauma yang merusak dan mempengaruhi berbagai sistem organ. Kerusakan akibat luka bakar bisa sangat bervariasi, mulai dari nyeri ringangan kulit merah hingga hangus di tubuh korban. Variasi luka bakar dipengaruhi oleh besaran dan durasi transfer energi terhadap jaringan dari penyebab luka dan menyebabkan respons fisiologis dan patofisiologis yang berbeda (Widyaningsih et al., 2017).

Misalnya, luka akibat panas api atau minyak panas dapat langsung menyebabkan luka bakar yang dalam, sedangkan luka melepuh (dari cairan atau uap panas) cenderung tampak luka yang lebih dangkal karena transfer energi yang cepat. Luka bakar dari bahan kimia alkali menyebabkan nekrosis kolikuitatif yaitu jaringan berubah menjadi cairan dan bermassa kental. Sedangkan, luka bakar asam menyebabkan nekrosis koagulasi dengan bagian jaringan mati dapat dipertahankan. Adapun cedera akibat listrik sama sekali berbeda karena dapat menyebabkan kerusakan jaringan dalam yang lebih besar daripada cedera kulit yang terlihat; kerusakan jaringan pada cedera listrik berkorelasi dengan kekuatan medan listrik (ampere dan resistensi jaringan) (Jeschke et al., 2020).

Selain menentukan penyebab cedera luka bakar, sangat

penting untuk mengklasifikasikan cedera menurut tingkat keparahannya yakni berdasarkan kedalaman dan ukuran luka. Luka bakar yang mengenai lapisan kulit paling atas (hanya epidermis) diklasifikasikan sebagai luka bakar superfisial (tingkat pertama) dengan keluhan kulit menjadi merah dan nyeri selama durasi tertentu. Luka bakar dengan ketebalan parsial superfisial (derajat kedua) (sebelumnya dikenal sebagai luka bakar 2A) terasa menyakitkan, memerlukan pembalut dan perawatan luka, dan mungkin menimbulkan bekas luka, tetapi tidak memerlukan pembedahan. Luka bakar dengan ketebalan parsial dalam (derajat kedua) (sebelumnya dikenal sebagai luka bakar 2B) kurang menyakitkan karena kerusakan sebagian reseptor rasasakit, lebih kering, memerlukan pembedahan dan akan menimbulkan bekas luka. Luka bakar *full-thickness* (tingkat ketiga) meluas melalui dermis penuh dan biasanya tidak menyakitkan karena kerusakan pada ujung saraf, dan membutuhkan perlindungan dari infeksi lain, dan diperlukan manajemen bedah. Tipe terakhir, luka bakar tingkat empat melibatkan cedera pada jaringan yang lebih dalam, seperti otot atau tulang, sehingga nampak sering menghitam dan sering menyebabkan hilangnya bagian yang terbakar. Klasifikasi cedera luka bakar disajikan dalam Gambar 10.

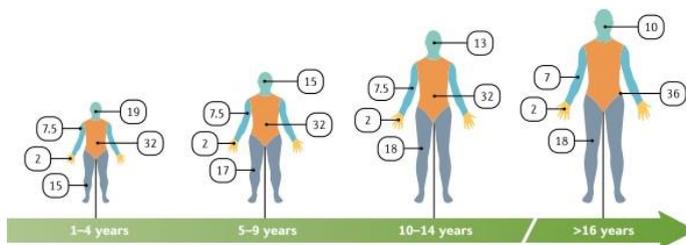


Gambar 18.1. Klasifikasi Tingkat Luka Bakar
(Sumber: Jeschke et al., 2020)

Pengobatan dilakukan berdasarkan penyebab luka bakar dan tingkat klasifikasi keparahan luka yang dianalisis melalui skrining luka yang timbul. Perkiraan awal ukuran

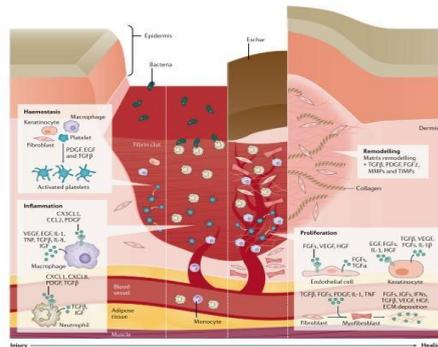
luka bakar dilakukan dengan menggunakan diagram Lund dan Browder untuk anak-anak dan, untuk orang dewasa, Aturan Sembilan (Rule of Nines). Perkiraan ini sangat penting dilakukan karena jumlah resusitasi cairan oral atau intravena didasarkan pada ukuran luka bakar yang dihitung berdasarkan persentase TBSA atau total luas permukaan tubuh. Pada orang dewasa, Aturan Sembilan (yaitu, menggunakan kelipatan 9) digunakan untuk menilai proporsi total luas permukaan tubuh (TBSA) yang terkena dan untuk membantu memandu keputusan pengobatan segera, seperti jumlah resusitasi cairan yang didasarkan pada ukuran luka bakar. Namun, rasio ukuran kepala dan tubuh yang berbeda antara orang dewasa dan anak-anak sehingga proporsi TBSA yang terkena pada anak-anak diperkirakan berbeda.

Area tubuh dipisahkan berdasarkan warna dan jumlahnya adalah persentase dari TBSA dan mencakup cakupan depan dan belakang; misalnya, 32 dalam diagram batang berhubungan dengan dada, perut dan punggung yang membentuk 32% dari TBSA. Tangan, termasuk telapak tangan, jari dan punggung tangan, mewakili 2% dari TBSA dan dapat menjadi alat yang berguna untuk cepat perhitungan ukuran luka bakar, terutama luka bakar yang bentuknya tidak beraturan.



Gambar 18.2. Diagram Lund dan Browder (Jeschke et al., 2020)

Setelah dilakukan survei ukuran luka, survei kedua dilakukan untuk menganalisa tingkat keparahan berdasarkan kedalaman dan ukuran TBSA. Tujuan dari survei kedua ini untuk mengetahui bagian luka mana yang bisa sembuh dengan sendiri dan bagian mana yang perlu penanganan media lebih serius.



Gambar 18.3. Proses Penyembuhan Luka Bakar (Jeschke et al., 2020)

Proses penyembuhan luka bakar terdiri dari empat fase utama: 1) hemostasis terjadi segera setelah cedera dan melibatkan vasokonstriksi, aktivasi dan agregasi trombosit, dan pelepasan faktor pembekuan dan pertumbuhan (seperti faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF), faktor pertumbuhan epidermal (EGF) dan faktor pertumbuhan transformasi- β (TGF β)) oleh trombosit, keratinosit, makrofag, dan fibroblast; menghasilkan deposisi bekuan fibrin di tempat cedera yang berfungsi sebagai matriks sementara untuk tahap penyembuhan selanjutnya. Monosit (dan makrofag) dan neutrofil direkrut ke lokasi cedera karena vasodilatasi lokal dan memulai fase inflamasi. 2) Fase inflamasi atau peradangan dimulai dalam waktu 24 jam setelah cedera dan berlangsung selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan tergantung pada tingkat keparahan cedera. Neutrofil dan makrofag melepaskan sitokin dan kemokin (termasuk IL-1, IL-8 dan faktor nekrosis tumor (TNF)) dan faktor pertumbuhan (termasuk TGF β ,

faktor pertumbuhan seperti insulin (IGF) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan menghilangkan puing-puing jaringan sisa luka dan patogen dari lokasi cedera. Fase berikutnya, 3) proliferasi, melibatkan perekrutan dan aktivasi fibroblas dan keratinosit ke lokasi luka. Proliferasi ditandai dengan penggantian matriks sementara dengan matriks jaringan ikat, granulasi (jaringan ikat baru dan pembuluh darah mikroskopis), angiogenesis dan epitelisasi. Keratinosit membantu dalam epitelisasi (penutupan permukaan luka) dan angiogenesis (pemulihan aliran darah), yang penting untuk penyembuhan luka. Sel endotel diaktifkan oleh faktor pertumbuhan (VEGF, faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) dan faktor pertumbuhan fibroblas (FGFs)) untuk memulai angiogenesis. Fibroblas residen diubah menjadi miofibroblas, yang terlibat dalam deposisi matriks ekstraseluler (ECM). Pada fase terakhir, 4) remodeling, jaringan granulasi matang dan ECM diremodeling di bawah pengaruh faktor pertumbuhan, matrix metalloproteinases (MMPs) dan *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs), yang mengarah pada peningkatan kekuatan tarik. Lamanya penyembuhan tergantung pada beberapa faktor termasuk tingkat keparahan cedera, aktivasi inflamasi dan nutrisi (Bahramsoltani et al., 2017). IFN, interferon (Bahramsoltani et al., 2017).

Beberapa protein sitokin yang terlibat di dalam proses penyembuhan luka, di antaranya epidermal growth factor (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *Transforming growth factor-beta 1* (TGF-beta 1) and TGF-beta 2, *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *tumor necrosis factor* (TNF-alfa), interleukin-1 (IL-1), *colony-stimulating factor* (MCSF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) (Ching et al., 2011). Sedangkan, selama peristiwa cedera terjadi penyembuhan luka bisa terhambat dengan adanya *Reactive Oxygen Species* (ROS), bersama dengan

turunannya yang akan memenuhi lokasi luka bakar. Luka terbuka rentan terhadap infeksi bakteri dan memberikantitik masuk untuk infeksi sistemik. Ketika sel terluka, mediator inflamasi seperti sitokin, faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin-1 (IL-1) dari leukosit, monosit, dan makrofag dilepaskan sebagai respon terhadap rasa sakit. Ketika ini terjadi produksi siklooksigenase (COX), 5- lipoxygenase (5-LO), prostaglandin (PGE), dan Nitric Oxide (NO) meningkat (Sahib A.S. Al-Jawad F.H., Al kaisya, 2010).

Pengobatan yang tidak tepat dapat menyebabkan infeksi yang serius hingga mengancam jiwa karena di permukaan kulit hanya ada antibodi nonspesifik sebagai perlindungan di *frontline*. Maka, penyembuhan luka bakar sangat bergantung dengan massa sel dari regenerasi bagian dermal dan epidermal kulit sebagai fungsi barrier dan kelenturan kulit. Optimasi regenerasi kulit ini didukung oleh mediator proinflamasi dan antiinflamasi (Muthu et al., 2018).

B. Ekstrak Kulit Manggis untuk Luka Bakar

Salah satu mediator yang paling penting dalam penyembuhan luka bakar adalah zat antiinflamasi. Ekstrak kulit manggis (MPE) diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi yang tinggi dari senyawa xanthone sebagai senyawa utama yang ditemukan dalam MPE. MPE terdiri dari senyawa bioaktif seperti α -mangostin dan γ - mangosteen. A-mangostin terbukti memiliki aktivitas biologis yang luas diantaranya aktivitas antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, antialergi, antimikroba, analgesik, antikanker dan sitotoksik. Sedangkan γ - mangostin dan senyawa penting lainnya seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang berefek meningkatkan deposit kolagen dan mempercepat penyembuhan luka (Gunter et al., 2020; Putri et al., 2017; Shafy et al., 2019.)

Selain itu, perawatan luka bakar dengan terapi antioksidan dapat memperkuat mekanisme pertahanan seluler melalui penurunan ROS dan mendorong proses

penyembuhan. Hal ini dikarenakan antioksidan sebagai agen penangkal radikal bebas bekerja dapat bekerja dalam deaktivasi, reduksi, dan penghilangan ROS, serta mempromosikan proses penyembuhan luka. Maka, aplikasi senyawa antioksidan dapat melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif dan secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka. Senyawa antibakteri topikal juga biasa digunakan untuk memfasilitasi penyembuhan luka pada pasien, terutama pada luka bakar terbuka.

Hal ini telah dibuktikan oleh (Gondokesumo, Pardjianto, Handono, et al., 2019) pada penelitian 50 ekortikus wistar yang telah diberikan luka bakar dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok penelitian yakni grup kontrol (FI), grup pengobatan dengan silver sulfadiazine (SS), pengobatan dengan MPE dosis 1 (FII), dan grup pengobatan dengan MPE dosis 2 (FIII). Luka bakar disebabkan oleh kontak langsung dengan hot plate (170 ° C) selama 15 detik pada daerah inter skapula tikus. Hasil dari pengobatan luka bakar pada tikus selama dua minggu menunjukkan bahwa pemberian gel MPE memberikan kesembuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian obat silver sulfadiazine. Hal ini disebabkan oleh aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang mengendalikan peradangan kulit serta aktivitas antibakteri dari MPE yang membantu penyembuhan luka.

MPE dengan kandungan senyawa aktif golongan xanthane yakni α -mangostin, dan γ -mangostin memiliki potensi antiinflamasi karena mampu menghambat COX- 2, IL-6, IL-1 β , dan NO, serta meregulasi aktivasi makrofag pada proses terapeutik penyembuhan luka (Widowati et al., 2016). COX-2 mampu menginduksi beberapa rangsangan pada proinflamasi di tempat terjadinya luka dan diinduksi dengan kuat oleh IL-6 dan IL-1 β sebagai pirogen selama peradangan. Menghambat produksi IL-6 dan IL-1 β sangat penting dalam agen antiinflamasi karena

keduanya merupakan sitokin yang memodulasi respon inflamasi dan respon imun.

Sifat antioksidan dari MPE memungkinkan untuk menangkap radikal bebas di luka yang meradang. Radikal bebas dapat mengganggu proses penyembuhan dengan merusak organel sel sehingga memperparah peradangan. Xanthone dengan kandungan α -mangostin, dan γ -mangostin terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi yang tinggi dengan dosis-dosis yang berbeda (Gondokesumo, Pardjianto, Sumitro, et al., 2019; Widowati et al., 2016). Kedua zat aktif tersebut menunjukkan kemampuan yang kuat untuk mencegah ROS, menetralkan anion superoksida (O_2^-), oksigen singlet (1O_2) dan anion peroksinitrit ($ONOO^-$) (Gunter et al., 2020).

Efek antimikroba dari MPE juga penting untuk mencegah infeksi mikroba pada area luka. Ekstrak MPE dapat mengontrol pertumbuhan patogen pada kulit. Selain itu, penelitian lain menunjukkan efek aktivitas antibiofilm mangostin terhadap *S.aureus* termasuk *S.aureus* resisten methicillin (MRSA) yang ganas (Phuong et al., 2017) dan terhadap *E.coli* (Shafy et al., 2019). Hasil penelitian menunjukkan bahwa α -mangostin efektif mengganggu biofilm dan membunuh bakteri yang menempel pada biofilm.

Aktivitas MPE terhadap luka bakar telah diteliti juga melalui pendekatan histologi (Hasan et al., 2019) yang menunjukkan bahwa pada hari ke-14 terapi bahwa persentase epitelisasi tertinggi pada kelompok MPE dosis 2 dan terendah pada kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan yang terlihat antara kelompok perlakuan dosis MPE 1 dan kelompok perlakuan SS dalam persentase epitelisasi pada hari ke-14 cedera.

Selain itu, MPE mempengaruhi ekspresi protein EGF sebagai polipeptida yang merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel, mempercepat tingkat penyembuhan luka

melalui peningkatan sintesis membran basal dan komponen matriks ekstraseluler, motilitas sel, dan proliferasi (Değim et al., 2011). Tingginya kadar EGF terdeteksi pada proses penyembuhan luka paling awal dan proses penyembuhan luka yang lebih cepat pada kelompok perlakuan MPE kemungkinan disebabkan oleh peningkatan kadar ekspresi EGF (Gondokesumo, Pardjianto, Handono, et al., 2019). Ekspresi EGF memperpendek durasi epitalisasi dan mengurangi jaringan parut dengan menghambat kontraksi luka yang berlebihan. Hasil penelitian serupa juga didapatkan oleh (Hasan et al., 2019) melalui analisis imunohistokimia (IHC) yakni ekspresi EGF lebih tinggi pada kelompok MPE dosis 1 dan dosis 2 dibandingkan kelompok kontrol. Untuk kelompok SS, kadar ekspresi EGF menunjukkan tingkat EGF yang relatif sama dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun pada analisis western blot kadar EGF pada SS menunjukkan perhitungan yang sama dengan MPE dosis 1 dan 2 dan 3.5 kali lipat lebih tinggi dari kontrol. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa MPE memiliki potensi dalam menyembuhkan luka bakar dengan efektivitas yang setara dan bahkan pada dosis tertentu lebih efektif dibandingkan dengan obat silver sulfadiazine.

Glosarium

Adenokarsinoma kolorektal	Salah satu jenis kanker yang menyerang usus besar manusia.
Agregasi trombosit	Kondisi menggumpalnya darah.
Aktivitas AChE	Enzim yang berperan dalam hidrolis asetilkolin neurotransmitter sehingga bersifat krusial dalam sistem saraf.
Allergen	Zat yang dapat memicu respon alergi
Aloksan	Substrat turunan pirimidin yang dipakai dalam menginduksi diabetes pada hewan percobaan.
Analgesik	Golongan obat-obatan yang dapat menurunkan tingkat rasa sakit. Kelebihan dari golongan obat ini adalah tidak menghilangkan kesadaran.
Antibodi	Protein yang berperan dalam menandai dan menetralkan zat asing layaknya bakteri maupun virus pathogen.
Antigen	Zat yang dapat membentuk antibodi spesifik dalam sistem imun.
Antihistamin	Aktivitas terkait dengan penyakit atau efek pada tubuh yang diakibatkan oleh terbentuknya mediator endogen ketika terjadi reaksi alergi, yakni histamin.
Antimetastatik	Aktivitas dari suatu senyawa yang berperan dalam menghambat perkembangan

Antiplasmodial	kanker di daerah baru dalam tubuh. Aktivitas yg dimiliki dari suatu obat atau senyawa bioaktif untuk melawan parasit plasmodium. Parasit plasmodium umumnya berasal dari nyamuk penyebab malaria.
Apoptosis	Mekanisme pertahanan tubuh yang terdiri dari proses kematian sel jaringan dan terjadi selama proses perkembangan atau pematangan.
Apoptosis	Proses kematian sel tanpa adanya zat berbahaya yang dilepaskan.
Artritis reumatoid	Istilah medis untuk penyakit rematik atau peradangan sendi
Autoimun	Penyakit yang terjadi saat sel-sel tubuh sehat diserang oleh sistem kekebalan tubuh.
Bioflavonoid	Senyawa aktif yang bermanfaat dalam pengobatan inflamasi dan seringkali ditemukan pada buah citrus.
Chromomer	Pembeda antar kromosom.
Degranulasi	Pelepasan granula dari sitoplasma
Degranulasi	Pelepasan granula menuju membrane sel. Mediator ini terdiri dari histamin, tryptase, dan sitokin inflamasi lainnya.
Derivat	Turunan dari suatu senyawa tertentu.

DPPH	Metode yang digunakan untuk menguji aktivitas penangkapradikal bebas. Umumnya metode ini digunakan untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan dari suatu sampel karena mampu memberikan hasil yang cepat dan akurat.
ELISA	Uji yang digunakan untuk mendeteksi antibodi atau antigen, dan dapat pula digunakan untuk mendeteksi konsentrasinya.
Estrogen	Hormon yang berperan pada perkembangan karakteristik seksual wanita
Femur	Tulang paha
Filogenetik	Metode rekonstruksi hubungan antar kelompok atau spesies untuk memahami keberagaman di dalamnya
Fitoestrogen:	Senyawa alami dari tumbuhan yang menyerupai hormone estrogen
Fitokimia	Ilmu yang mempelajari tentang karakteristik dan hubungan antar metabolit sekunder dari tumbuhan.
Fraktur	Keadaan berubahnya posisi atau bentuk tulang akibat patah.
Glikogenolisis	Proses pembentukan energi melalui pemecahan glikogen menjadi glukosa.
<i>High Density Lipoprotein</i>	Kolesterol baik yang berperan dalam mencegah penyempitan pembuluh darah.
Hiperglikemik:	Keadaan dimana seseorang memiliki kandungan gula darah

	yang tinggi. Umumnya kondisi ini terjadi pada seseorang yang mengidap diabetes melitus.
Hipoglikemik:	Kondisi dimana kadar gula darah berada di bawah batas normal sehingga dapat mengganggu kesehatan.
Histamin:	Sel yang berfungsi dalam menjaga kekebalan tubuh dan dilepaskan setelah terjadi reaksi alergi.
Histamin:	Zat yang dilepaskan tubuh ketika mengalami reaksi alergi.
Histopatologi:	Cabang ilmu patologi yang mempelajari perubahan morfologi sel yang bisa diakibatkan dari adanya mikroorganisme pathogen.
Imunohistokimia	Metode analisis antigen secara selektif dengan sampel jaringan
In vitro	Metode penelitian yang dilakukan menggunakan organisme yang ditempatkan dalam tabung reaksi atau cawanpetri.
In vivo	Metode penelitian yang menggunakan model hewan.
Infiltrasi	Masuknya air melalui pori
Inisiasi	Proses atau tahapan terbentuknya sel karsinogen melalui mutasi sel awal
Interleukin-6(IL-6)	Sitokin protein yang dapat ditemukan dalam serum, plasma, atau kultur sel dalam konsentrasi rendah. Interleukin-6 berperan dalam pengobatan

Isoflavone	kanker karena dapat memberi sinyal terhadap pengaktifan sistem kekebalan tubuh.
Isopren	Salah satu senyawa fitoestrogen Senyawa hidrokarbon cair yang didapat dari minyak bumi dan bersifat mudah menguap.
Kandidiasis	Infeksi pada tubuh yang disebabkan oleh jamur candida.
Karies gigi	Kondisi rusaknya lapisan email pada gigi akibat perkembangan bakteri dalam mulut.
Kemokin	Kelompok sitokin yang bertugas dalam pemberian sinyal dan disekresikan oleh sel
Kolagen	Protein penyusun tubuh manusia seperti dalam kulit, tulang, dan jaringan.
Lapisan dermis	Lapisan setelah epidermis yang salah satu fungsinya adalah sebagai pengatur suhu tubuh.
Ligan	Senyawa kompleks yang berperan dalam memberipasang electron.
Lipid	Senyawa non heterogen yang larut dalam pelarut organik.
Lipofilik	Suatu keadaan atau kemampuan larut dalam lipid.
<i>Low Density Lipoprotein</i>	Kolesterol jahat yang merupakan salah satu faktor terjadinya penyempitan pembuluh darah.
<i>Median inhibitory concentration (IC₅₀)</i>	Jumlah konsentrasi suatu zat yang diperlukan dalam menghambat sebanyak 50%.

<i>Median Inhibitory Concentration (IC₅₀)</i>	Jumlah konsentrasi suatu zat yang diperlukan dalam menghambat sebanyak 50%.
Mediator Menopause	Perantara Berakhirnya siklus menstruasi pada wanita
Metilasi	Penambahan gugus CH ₃ atau biasa dikenal sebagai metil (1 karbon dengan 3 hidrogen)
Modulasi imun Mukosa	Perubahan respons imun Jaringan yang berperan dalam membersihkan udara yang masuk ke dalam hidung.
Mutasi somatik	Mutasi yang tidak akan menurunkan warisan pada keturunannya dan terjadi pada sel somatik.
Nefrotoksitas	Kerusakan pada ginjal yang diakibatkan dari pemberian obat-obatan atau bahan kimia industri.
Osteoporosis	Kondisi berkurangnya kepadatan tulang
Ovariectomi Ovariectomi	Proses pengangkatan ovarium. Terapi untuk menurunkan kadar estrogen
Parasitemia Penyakit degenerative	Kadar parasit dalam darah Penyakit yang disebabkan oleh penurunan kualitas atau kondisi pada suatu organ atau sel tubuh.
Permeabilitas	Proses perpindahan suatu fasa (gas, cair, atau padat) terhadap material tanpa adanya perubahan fisika

Poliartritis	Nyeri atau radang yang terjadi pada lebih dari empat sendi secara bersamaan
Polisakarida	Karbohidrat yang terdiri dari banyak monosakarida yang terhubung oleh ikatan glikosidik.
Postmenopausal	Fase setelah seorang wanita dinyatakan menopause
Progresi	Tahapan dalam kanker dimana sel kanker dapat bermetastasis akibat dari terjadinya berbagai mutasi tambahan.
Prostaglandin Ptosis	Lemak yang menyerupai hormon Keadaan berkurangnya kekuatan otot levator pada kelopak mata, sehingga kelopak mata menjadi turun.
Radikal bebas	Molekul tak stabil yang Memiliki elektron takberpasangan.
Radikal bebas	Molekul tak stabil yang memiliki elektron takberpasangan.
Rhinitis	Istilah medis untuk peradangan atau iritasi pada lapisan hidung
Rodentia	Hewan pengerat yang termasuk ke dalam kelompok mamalia.
Sedasi	Proses pemberian obat terhadap pembuluh darah dalam rangka melemaskan tubuh.
Sel mast	Mediator inflamasi yang terdapat pada reaksi alergi.
Simvastatin	Obat yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol.

Sinar ultraviolet	Radiasi elektromagnetik yang memiliki panjang gelombang lebih rendah dibanding sinartampak.
Sitokin	Kelas protein kecil yang bertanggung jawab dalampenyisalan sel
Sitokin	Protein yang berperan dalam mempengaruhi sel disekitarnya dengan cara pemberian sinyal. Pensinyalan tersebut dapat berupa pensinyalan autokrindan parakrin.
Sitokin	Salah satu protein yang berperan dalam system kekebalan tubuh
Sitologi	Ilmu yang mempelajari tentang sel, baik mengenai fungsi maupun strukturnya
Sitotoksik	Nilai atau besaran pengaruh suatu agen hingga bersifat <i>toxic</i> atau beracun bagi sel.
Skeletal	Kerangka
Tablet effervescent	Tablet yang penggunaannya dilarutkan terlebih dahulu ke dalam air. Saat pelarutan tersebut dihasilkan karbondioksida.
Tersensitisasi	Terjadi paparan ulang terhadap allergen yang sama
Toksisitas	Kemampuan suatu zat dalam menghancurkan organisme.
Trigliserida	Senyawa ester yang terbentuk dari gliserol dan tiga asam lemak.
Western Blot	Metode analisis protein dengan sampel jaringan

Daftar Pustaka

- Abdallah, I. I., & Quax, W. J. (2017). A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids. *KnE Life Sciences*, 3(5), 81. <https://doi.org/10.18502/kls.v3i5.981>
- Abdullah NAP, Richards AJ, Wolff K. (2012). *Molecular evidence in identifying parents of Garcinia mangostana L.* *Pertanika J Trop Agric Sci.* 35, 257–270.
- Abuzaid, A. S., Iskandar, E. Y., Kurniati, N. F., & Adnyana, I. K. (2016b). Preventive effect on obesity of mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) pericarp ethanolic extract by reduction of fatty acid synthase level in monosodium glutamate and high-calorie diet-induced male wistar rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(3), 3– 6.
- Abuzaid, A., Iskandar, E., Kurniati, N., Adnana, I. (2016). Revention of obesity and development of metabolic syndrome by mangosteen (*Garcinia mangostana l*) pericarpethanolic extract in male wistar rats fed with high-fat diet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(5)
- Adnyana, I. K., Abuzaid, A. S., Iskandar, E. Y., & Kurniati, N. F. (2016). Pancreatic lipase and α -amylase inhibitory potential of mangosteen (*Garcinia Mangostana Linn.*) pericarp extract. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 5(1), 23. <https://doi.org/10.5958/2319-5886.2016.00006.0>
- Ahmad, Z., & Damayanti. (2018). Penuaan Kulit : Patofisiologi dan Manifestasi Klinis. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology*, 30(03), 208–215. [http://download.garuda.ristekdikti.go.id/article.php?article=850430&val=7405&title=Penuaan Kulit: Patofisiologidan Manifestasi Klinis](http://download.garuda.ristekdikti.go.id/article.php?article=850430&val=7405&title=Penuaan%20Kulit:%20Patofisiologidan%20Manifestasi%20Klinis)
- Aisha, A., Abu-Salah, K., Ismail, Z., Abdul, M.A. (2012). *In vitro* and *in vivo* anti-colon cancer effects of *Garcinia mangostana* xanthones extract. *BMC Complement. Alternat. Med.*, 12, 104–112.

- Aizat, W., Jamil, I., Hashim, F., Noor, N. (2019). Recent updates on metabolite composition and medicinal benefits of mangosteen plant. *PeerJ* 7:e6324 DOI 10.7717/peerj.6324
- Akao Y, Nakagawa Y, Iinuma M, Nozawa Y. (2008). Anticancer effects of xanthenes from pericarps of mangosteen. *Int J Mol Sci*, 9, 355–370.
- Al-Rubaye, A. F., Kadhim, M. J., & Hameed, I. H. (2017). Rheumatoid Arthritis: History, Stages, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*, 9(02). <https://doi.org/10.25258/ijtpr.v9i02.9052>
- Arafah, A. B. R., & Notobroto, H. B. (2018). Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari). *The Indonesian Journal of Public Health*, 12(2), 143. <https://doi.org/10.20473/ijph.v12i2.2017.143-153>
- Arazo M, Bello A, Rastrelli L, Montelier M, Delgado L, Panfet C. (2011). Antioxidant properties of pulp and peel of yellow mangosteen fruits. *J Food Agric.*, 23(6), 517–24.
- Arunrattiyakorn, P., Suksamrarn, S., Suwannasai, N., Kanzaki, H. (2011). Microbial metabolism of a-mangostin isolated from *Garcinia mangostana* L. *Phytochemistry*, 72, 730–734.
- Asari, H., & Mahartini, D. M. (2017). The Effect Of Administering Mangosteen Rind Extract (*Garcinia mangostana* L) Compared With Glimepiride To The Blood Sugar Levels Of White Male Rat (*Rattus norvegicus* L) Induced By Streptozotocin. *Folia Medica Indonesiana*, 52(4), 241. <https://doi.org/10.20473/fmi.v52i4.5469>
- Astuti, M. D., Sriwinarti, T., & Mustikasari, K. (2017). Isolation And Identification Of Terpenoid Compounds From N- Hexana Extract Of Permot Plant Bracts (*Passiflora foetida* L). *Jurnal Sains Dan Terapan Kimia*, 11(2), 80. <https://doi.org/10.20527/jstk.v11i2.4041>
- Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., Abdolghaffari, A. H., Rahimi, R., Samadi, N., Heidari, M., Esfandyari, M., Baeri, M., Hassanzadeh, G., Abdollahi, M., Soltani, S., Pourvaziri, A., & Amin, G. (2017). Evaluation of phytochemicals, antioxidant and burn wound healing activities of *Cucurbita moschata* Duchesne fruit peel. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(7), 799–806. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.9015>

- Beltrame FL, Pessini GL, Doro DL, Filho BPD, Bazotte RB, Cortez DAG. (2002). Evaluation of the antidiabetic and antibacterial activity of *Cissus sicyoides*. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 45 (1), 21-25.
- Berawi, K. N., & Agverianti, T. (2017). Efek aktivitas fisik pada proses pembentukan radikal bebas sebagai faktor risiko aterosklerosis. *Jurnal Majority*, 6(2), 86-91. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1019>
- Black, JG. (2005). *Microbiology Principles and Explorations*. Arlington : John Wiley and Sons, Inc.
- Buelna-Chontal, M., Correa, F., Hernández-Reséndiz, S., Zazueta, C., Pedraza-Chaverri, J. (2011). Protective effect of α -mangostin on cardiac reperfusion damage by attenuation of oxidative stress. *J. Med. Food*, 14, 1370-1374.
- Bullangpoti, V., S. Visetson, J. Milne, M. Milne, C. Sudthongkong, S. Probnanlualap Effects of alpha-mangostin from mangosteen pericarp extract and imidacloprid on *Nilaparvata lugens* (Stal.) and non-target organisms: toxicity and detoxification mechanism
- Bumrungpert A, Kalpravidh RW, Chitchumroonchokchai C, Chuang CC, West T, Kennedy A, McIntosh M. (2009). Xanthones from mangosteen prevent lipopolysaccharidemediated inflammation and insulin resistance in primary cultures of human adipocytes. *J Nutr*, 139, 1185-1191.
- Bunyong, R., Chaijaroenkul, W., Plengsuriyakarn, T., & Nangchang, K. (2014). Antimalarial activity and toxicity of *Garcinia mangostana* Linn. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(9), 693-698. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60118-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60118-8)
- Burkill, IH. (1935). *Dictionary of economic products of the Malay Peninsula 1*. London : Governments of the Straits Settlements and Federated Malay States.
- Casas-campillo C, Balandrano D, Galarza A. (1961). Steroidsclix, antimicrobial properties of 21,21-dimethoxy progesterone and other progesterone analogues. *J.Bacteriol.*, 81(3), 366-375.
- Ching, Y.-H., Sutton, T. L., Pierpont, Y. N., Robson, M. C., & Payne, W. G. (2011). The use of growth factors and other

- humoral agents to accelerate and enhance burn wound healing. *Eplasty*, 11, e41.
- Chae, H.-S., Oh, S.-R., Lee, H.-K., Joo, S.H., Chin, Y.-W. (2012). Mangosteen xantons, α -and γ -mangostins, inhibit allergic mediators in bone marrow-derived mast cell. *Food Chem.*, 134, 397-400.
- Chae, H.-S., Oh, S.-R., Lee, H.-K., Joo, S.H., Chin, Y.-W. (2012). Mangosteen xanthenes, α -and γ -mangostins, inhibit allergic mediators in bone marrow-derived mast cell. *Food Chem.*, 134, 397-400.
- Chaijaroenkul W, Mubaraki MA, Ward SA, Na-Bangchang K. (2014). Metabolite footprinting of Plasmodium falciparum following exposure to *Garcinia mangostana* Linn. crude extract. *Exp Parasitol*, 145, 80-6.
- Chairungrilerd N, Furukawa K, Ohta T, Nozoe S, Ohizumi Y. (1996a). Histaminergic and serotonergic receptor blocking substances from the medicinal plant *Garcinia mangostana*. *Planta Med.*, 62(5), 471-472.
- Chairungrilerd N, Furukawa K, Ohta T, Nozoe S, Ohizumi Y. (1996b). Pharmacological properties of alpha-mangostin, a novel histamine H1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.*, 314(3), 351-356.
- Chairungrilerd N, Furukawa KI, Ohta T, Nozoe S, Ohizumi Y. (1998). Gamma-mangostin, a novel type of 5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 357(1): 25-31.
- Chairungrilerd, N., Furukawa, K.I., Ohta, T., Nozoe, S., Ohizumi, Y. (1996). Pharmacological properties of α - mangostin, a novel histamine H1 receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 314, 351-356.
- Chaivisuthangkura, A., Malaikaew, Y., Chaovanalikit, A., Jaratrungtawee, A., Panseeta, P., Ratananukul, P., dan Suksamrarn, S. (2009). *Prenylated Xanthone Composition of Garcinia mangostana (Mangosteen) Fruit Hull*. *Chromatographia*. 69, 315-318.
- Cheftel JC, Cuq JL, Lorient D. (1985). Amino acid, peptides, and proteins. *Food Chemistry*, 245-370.
- Chen, L.G., Yang, L.L., Wang, C.C. (2008). Anti-inflammatory activity of mangostins from mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem. Toxicol.* 46, 688-693.

- Chen, L.G., Yang, L.L., Wang, C.C. (2008). Anti-inflammatory activity of mangostins from mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem. Toxicol.* 46, 688–693.
- Chen, S.X., Wan, M., Loh, B.N. (1996). Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia mangostana*. *Planta Med.* 62, 381–382.
- Chin, Y.-W., Kinghorn, A.D. (2008). Structural characterization, biological effects, and synthetic studies on xanthenes from mangosteen (*Garcinia mangostana*), a popular botanical dietary supplement. *Mini Rev. Org. Chem.*, 5, 355–364.
- Chitra, S., Khritika, M., & Pavitra, S. (2010). *Induction of Apoptosis By Xanthenes From Garcinia Mangostana In Human Breast and Laryngeal Carcinoma Cell Lines*. Journal of Bioscience.
- Corner E.J.H. (1940). *Wayside trees of Malaya, vol 1*. Singapore : Government Printing Office.
- Cowan, M.M. (1999). Plant product as microbial agents. *Clinical Microbiol. Reviews*, 12(4), 564-582.
- Cui, J., Hu, W., Cai, Z., Liu, Y., Li, S., Tao, W., Xiang, H. (2010). New medicinal properties of mangostins: analgesic activity and pharmacological characterization of active ingredients from the fruit hull of (*Garcinia mangostana* L.). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 95, 166–172.
- Cunha, B. L. A., de França, J. P., Moraes, A. A. de F. S., Chaves, A. L. F., Gaiba, S., Fontana, R., do Sacramento, C. K., Ferreira, L. M., & de França, L. P. (2014). Evaluation of antimicrobial and antitumoral activity of *Garcinia mangostana* L. (Mangosteen) grown in Southeast Brazil. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29, 21–28.
<https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001400005>
- Darsana, I. G., Besung, I. N., & Mahatmi, H. (2012). Potensi Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenore) Steenis) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia Coli* Secara In Vitro. *Indonesia Medicus Veterinus*, 337-351.
- Darsono, L., Hidayae, M., Maesaroh, M., Fauziah, N., & Widowati, W. (2015). Ex vivo study of *Garcinia mangostana* L. (Mangosteen) peel extract and xanthenes as anti-adipogenesis in HepG2 cell model. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 4(3), 566. <https://doi.org/10.5958/2319-5886.2015.00109.5>
- Değim, Z., Çelebi, N., Alemdaroğlu, C., Deveci, M., Öztürk, S.,

- & Özoğul, C. (2011). Evaluation of chitosan gel containing liposome-loaded epidermal growth factor on burn wound healing. *International Wound Journal*, 8(4), 343-354. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00795.x>
- Desai, S. D., Desai, D. G., & Kaur, H. (2009). Saponins and their biological activities. *Pharma Times*, 41(3), 13-16.
- Deschamps, J.D., Gautschi, J.T., Whitman, S., Johnson, T.A., Gassner, N.C., Crews, P., Holman, T.R. (2007). Discovery of platelet-type 12-human lipoxygenase selective inhibitors by high throughput screening of structurally diverse libraries. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 6900-6908.
- Devi Sampath, P., Vijayaraghavan, K. (2007). Cardioprotective effect of α -mangostin, a xanthone derivative from mangosteen on tissue defense system against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 21, 336-339.
- Doi H, Shibata MA, Shibata E, Morimoto N J, Akao Y, Iinuma M, Tanigawa N, Otsuki Y. (2009). Panaxanthone isolated from pericarp of *Garcinia mangostana* L. suppresses tumor growth and metastasis of a mouse model of mammary cancer. *Anticancer Res.*, 29, 2485-2495.
- Dragendorff, O. (1930). *Über das Harz von Garcinia mangostana* L. Justus Liebig's Annalen Chem. 482, 280-301.
- Dungir, S. G., Katja, D. G., & Kamu, V. S. (2012). Aktivitas antioksidan ekstrak fenolik dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal MIPA Unsrat Online*, (1), 11-15.
- Dweck, AC. (2005). Natural Preservatives. <http://www.dweckdata.com/Lectures/Preservatech.pdf>. [25 Juli 2017].
- Dyahnugra, A A, dan Widjanarko, S B. (2015). Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Strain Wistar Jantan Kondisi Hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3, 113-123.
- Dyahnugra, A A, dan Widjanarko, S B. (2015). Pemberian Ekstrak Bubuk Simplisia Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Strain Wistar Jantan

- Kondisi Hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 3, 113-123.
- Ee GC, Daud S, Izzaddin SA, Rahmani M. (2008). *Garcinia mangostana*: a source of potential anti-cancer lead compounds against CEM-SS cell line. *J Asian Nat Prod Res.*, 10, 475-479.
- Fan, C.T., Su, J.D. (1997). Antioxidative mechanism of isolated components from methanol extract of fruit hulls of *Garcinia mangostana* L.. *J. Chin. Agric. Chem. Soc.*, 35, 540-551.
- Feng, Z., Lu, X., Gan, L., Zhang, Q., Lin, L. (2020). Xanthones, A Promising Anti-Inflammatory Scaffold: Structure, Activity, and Drug Likeness Analysis. *Molecules*, 25(3), 598.
- Feng, Z., Lu, X., Gan, L., Zhang, Q., Lin, L. (2020). Xanthones, A Promising Anti-Inflammatory Scaffold: Structure, Activity, and Drug Likeness Analysis. *Molecules*, 25(3), 598.
- Fitri, E., Anwar, A., Djawad, K., Seweng, A., Changara, H., Alam, G. (2016). The Effectiveness of Topical Mangosteen Pericarp Extract on the Collagen of Mice Skin Exposed to Ultraviolet B. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 4(3), 88-93.
- Fraga-Corral, M., García-Oliveira, P., Pereira, A. G., Lourenço- Lopes, C., Jimenez-Lopez, C., Prieto, M. A., & Simal- Gandara, J. (2020). Technological application of tannin-based extracts. *Molecules*, 25(3), 1-27.
<https://doi.org/10.3390/molecules25030614>
- Ganiswara, G.S. (1995). *Farmakologi dan Terapi*, Ed. IV, Fakultas Kedokteran Bagian Farmakologi, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Gitalisa Andayani Adriono. (2005). *Ragam Retinopati Diabetika*. Jakarta Eye Center, jec@jakarta-eye-center.com.
- Gondokesumo, M. E., Pardjianto, B., Handono, K., Sumitro, S.B., Widowati, W., Wismandanu, O., Hartady, T., Rosdianto, A. M., Goenawan, H., Lesmana, R., Wathoni, N., & Supratman, U. (2019). *Garcinia mangostana* extract enhances skin epithelialization in rat induced burn injury. *Pakistan Veterinary Journal*, 39(3), 365-370.
<https://doi.org/10.29261/pakvetj/2019.059>
- Gondokesumo, M. E., Pardjianto, B., Sumitro, S. B., Widowati, W., & Handono, K. (2019). Xanthones analysis and antioxidant activity analysis (Applying ESR) of six different maturity levels of mangosteen rind extract

- (*Garcinia mangostana* Linn.). *Pharmacognosy Journal*, 11(2), 369–373. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.56>
- Gunter, N. V., Teh, S. S., Lim, Y. M., & Mah, S. H. (2020). Natural Xanthenes and Skin Inflammatory Diseases: Multitargeting Mechanisms of Action and Potential Application. *Frontiers in Pharmacology*, 11(December). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594202>
- Gopalakrishnan G, Banumathi B, Suresh G. (1997). Evaluation of the antifungal activity of natural xanthenes from *Garcinia mangostana* and their synthetic derivatives. *J. Nat. Prod.*, 60 (5), 519-524.
- Gopalakrishnan, C., Shankaranarayanan, D., Kameswaran, L., Nazimudeen, S. (1980). Effect of mangostin, a xanthone from *Garcinia mangostana* Linn. In immunopathological & inflammatory reactions. *Indian Journal of Experimental Biology*. 18(8), 843-6.
- Gopalakrishnan, C., Shankaranarayanan, D., Kameswaran, L., Nazimudeen, S. (1980). Effect of mangostin, a xanthone from *Garcinia mangostana* Linn. in immunopathological & Inflammatory reactions. *Indian J. Exper. Biol.*, 18, 843-846.
- Govindachari, T., Kalyanaraman, P., Muthukumaraswamy, N., Pai, B. (1971). *Xanthenes of Mangosteen (Garcinia mangostana Linn.)*. *Tetrahedron*. 27, 3919–3926.
- Gunter, N. V., Teh, S. S., Lim, Y. M., & Mah, S. H. (2020). Natural Xanthenes and Skin Inflammatory Diseases: Multitargeting Mechanisms of Action and Potential Application. *Frontiers in Pharmacology*, 11(December). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594202>
- Ha CO, Sands VE, Soepadmo E, Jong K. (1988). *Reproductive patterns of selected understorey trees in Malaysian rain forest: the apomictic species*. *Bot J Linn Soc.* 97:317–331.
- Hasan, H., Oktawaty, S. R. I., & Kadang, P. M. (2019). Efficacy Of Pomegranate Peel Extract , Mangosteen Peel Extract ,And Combination Of Both Extract On Incision Wound Healing In Mice. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(4), 4–7. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019.v11s4.35270>
- Hadi, F., W, D. A., & Cahyani, F. (2015). Uji toksisitas tanin dari kulit manggis (*Garcinia mangostana* L .) terhadap sel fibroblas BHK - 21 (Toxicity of tannins from Mangosteen (*Garcinia mangostana* L .) pericarp to fibroblast BHK - 21). 5(1), 6–11.

- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine (3rd Edition)*. New York: Oxford University Press.
- Han QB, Xu HX. (2009). Caged Garcinia xanthonones: development since 1937. *Curr Med Chem.*, 16, 3775–3796.
- Hayati, E. K., Jannah, A., & Fasya, A. G. (2009). *Aktivitas Antibakteri Komponen Tanin Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa blimbi l) Sebagai Pengawet Alami*. Jakarta:Departemen Agama.
- Ho CK, Huang YL, Chen CC. (2002). Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta Med.*, 68 (11), 975-979.
- Ho CK, Huang YL, Chen CC. (2002). Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines. *Planta Med.*, 68 (11), 975-979.
- Hung, S.H., Shen, K.H., Wu, C.H., Liu, C.L., Shih, Y.W. (2009). α -Mangostin suppresses PC-3 human prostate carcinoma cell metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and urokinase-plasminogen expression through the JNK signaling pathway. *J. Agric Food Chem.*, 57, 1291–1298.
- Hurrell, R. (2003). Influence of vegetable protein sources on traceelement and mineral bioavailability. *J. Nutr.*, 133(9), 2973S–2977S.
- Ibrahim, M. Y., Hashim, N. M., Mariod, A. A., Mohan, S., Abdulla, M. A., Abdelwahab, S. I., & Arbab, I. A. (2016). α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(3), 317–329.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.02.011>
- Ibrahim, M. Y., Hashim, N. M., Mariod, A. A., Mohan, S., Abdulla, M. A., Abdelwahab, S. I., & Arbab, I. A. (2016). α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(3), 317–329.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.02.011>
- Ibrahim, M., Hashim, N., Mariod, A., Mohan, S., Abdulla, M., Abdelwahab, S., Arbab, I. (2016). α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. *Arabian Journal of Chemistry*, 9,

317-329.

- ICUC. (2003). *Fruit to the Future Mangosteen, Factsheet, No 8*. International Centre for Underutilized Crops.
- Idris S, Rukayah A. (1987). *Description of male mangosteen (Garcinia mangostana L.) discovered in Peninsular Malaysia*. Mardi Research Bulletin. 15, 63-66.
- Idrus, E. & Kiswanjaya, B. (2016). Mangosteen Extract Inhibits LPS-Induced Bone Resorption by Controlling Osteoclast. *Journal of International Dental and Medical Research*, 9, 362-367.
- Ignatushchenko MV, Winter RW, Riscoe M. (2000). Xanthones as antimalarial agents: stage specificity. *Am J Trop Med Hyg*, 62(1),77-81.
- Iinuma, M., Tosa, H., Tanaka, T., Asai, F., Kobayashl, Y., Shimano, R., Miyauchi, K.-I. (1996). Antibacterial activity of xanthones from guttiferaceous plants against methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm. Pharmacol.*, 48, 861-865.
- Indrianingsih, A. W., Rosyida, V. T., Ratih, D., & Batrisya. (2020). *In Vitro Study of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Garcinia mangostana L. Peel Extract*. 194(FANRes 2019), 152-155. <https://doi.org/10.2991/aer.k.200325.031>
- Isfardiyana, S. H., & Safitri, S. R. (2014). Pentingnya melindungi kulit dari sinar ultraviolet dan cara melindungi kulit dengan sunblock buatan sendiri. *Jurnal Inovasi Dan Kewirausahaan*, 3(2), 126-133. <https://journal.uui.ac.id/ajie/article/view/7819>
- Iswari, K. (2011). *Kulit Manggis Berkhasiat Tinggi*. Jakarta : Madya Centradifa.
- Iswari, K. (2011). *Kulit Manggis Berkhasiat Tinggi*. Jakarta : Madya Centradifa.
- Itoh, T., Ohguchi, K., Iinuma, M., Nozawa, Y., Akao, Y. (2008). Inhibitory effect of xanthones isolated from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. on rat basophilic leukemia RBL-2H3 cell degranulation. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4500-4508.
- Itoh, T., Ohguchi, K., Iinuma, M., Nozawa, Y., Akao, Y. (2008). Inhibitory effect of xanthones isolated from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. on rat basophilic leukemia RBL-2H3 cell degranulation. *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 4500-4508.
- Janardhan, S., Mahendra, J., Girija, A. S. S., Mahendra, L., & Priyadharsini, V. (2017). Antimicrobial effects of *Garcinia*

- mangostana on cariogenic microorganisms. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(1), ZC19-ZC22. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/22143.9160>
- Jantan, I., Jumuddin, F. A., Saputri, F. C., & Rahman, K. (2011). Inhibitory effects of the extracts of garcinia species on human low-density lipoprotein peroxidation and platelet aggregation in relation to their total phenolic contents. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(13), 2699-2709. 1(4), 43-50.
- Jeschke, M. G., van Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
- Ji, X., Avula, B., Khan, I. A. (2007). Quantitative and Qualitative Determination of Six Xanthenes in *Garcinia mangostana* L. By LC-PDA dan LC-ESI-MS. *J Pharm. Biomed. Anal*, 43, 1270-1276.
- Jiang, D. J. (2004). Pharmacological Effects of Xanthenes as Cardiovascular Protective Agents. *Cardiovascular Drug Reviews*, 22(2).
- Jinsart W, Ternai B, Buddhasukh D, Polya GM. (1992). Inhibition of wheat embryo calcium-dependent protein kinase and other kinases by mangostin and gammamangostin, *Phytochemistry*, 31(11), 3711-3713.
- Joffrion, D. (2007). *Mangosteen the X Factor*. Cross Oaks Chipractic Health and Pain Relief Center.
- Jones SW. (1980). *Morphology and major taxonomy of Garcinia (Guttiferae)*. PhD Dissertation. University of Leicester and Natural History Museum London.
- Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. (2006). Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric Food Chem*, 54(6), 2077-2082.
- Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. (2006). *Antioxidant xanthenes from the pericarp of Garcinia mangostana (Mangosteen)*. *J Agric Food Chem*. 54(6), 2077-2082.
- Jung, H. A., Su, B. N. Keller, W. J. Mehta, R. G. Kinghorn, A. D. Antioxidant Xanthenes from The Pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric. Food. Chem*. 2006, 54, 2077-2082.

- Kadarullah, O., Lasminingrum, L., Sumarman, I. (2017). Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis Sebagai Terapi Adjuvan Terhadap Perbaikan Gejala dan Tanda Klinis serta Kualitas Hidup Pasien Rinitis Alergi. *Makna Medika*:
- Kaikabo AA, Samuel BB, Eloff JN. (2009). Isolation and activity of two antibacterial biflavonoids from leaf extracts of *Garcinia livingstonei* (Clusiaceae). *Nat Prod Commun.*, 4, 1363–1366.
- Kanchanapoom, K. & Kanchanapoom, M. (1998). Mangosteen. In Shaw, P. E., Chan Jr., H. T., and Nagy, S. Eds., *Tropical and Subtropical Fruits*, AGScience, Inc. Auburndale, Florida.
- Kanchanapoom, K. & Kanchanapoom, M. (1998). Mangosteen. In Shaw, P. E., Chan Jr., H. T., and Nagy, S. Eds., *Tropical and Subtropical Fruits*, AGScience, Inc. Auburndale, Florida.
- Kang SK, Kim YD, Choi OJ, Yun KW, Hwang GH. (2006). Screening of antimicrobial activity of coriander (*coriandrum sativum* L.) extracts.
<http://www.chemecol.org/meetings/brazil/posters/posters3.htm>. [27 Agustus 2017].
- Kaomongkolgit, R., Chaisomboon, N., Pavasant, P. (2011). Apoptotic effect of alpha-mangostin on head and neck squamous carcinoma cells. *Arch. Oral Biol.*, 56, 483–490.
- Kaomongkolgit, R., Jamdee, K., Chaisomboon, N. (2009). Antifungal activity of alpha-mangostin against *Candida albicans*. *J. Oral Sci.* 51, 401–406.
- Karak, P. (2019). *Biological Activities Of Flavonoids: An Overview Introduction: Polyphenols are chemical*. 10(April).
[https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(4\).1567-74](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(4).1567-74)
- Karyatin, K. (2019). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 11(1), 37–43.
<https://doi.org/10.37012/jik.v11i1.66>
- Kaur A, Ha CO, Jong K, Sands VE, Chan HT, Soepadmo E, Ashton PS. (1978). *Apomixis may be widespread among trees of the climax rain forest*. *Nature*. 271, 440–442.
- Kazmi MH, Malik A, Hameed S, Akhtar N, Ali SN. (1994). An anthraquinone derivative from *Cassia italica*. *Phytochem.*, 36, 761–763.

- Kochummen KM. (1997). *Tree flora of Pasoh*. Forest Research Institute Malaysia. Kepong.
- Kosasih, E. (2004). *Peranan Antioksidan Pada Lanjut Usia*. Jakarta: Pusat Kajian Nasional Masalah Lanjut Usia, hal. 48-49, 56- 69 press.
- Krajarng, A., Nilwarankoon, S., Suksamrarn, S., Watanapokasin, R. (2012). Antiproliferative effect of α - mangostin on canine osteosarcoma cells. *Res. Vet. Sci.*, 93, 788–794.
- Kresno, S.B. (2001). *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Krisdaphong, T., & Jedsadapaisid, S. (2012). Antimicrobial Activity of *Garcinia mangostana* Extract for Anti-Acne Therapy. *IFSCC Conference*, 9–12.
- Krishnaswamy N, Raman VS. (1949). *A note on the chromosomes numbers of some economic plants of India*. *Curr Sci.* , –378.
- Kurniawati, M., Mahdi, C., & Aulanniam, A. (2014). The Effect Of Juice Mangosteen Rind (*Garcinia Mangostana* L.) To Blood Sugar Levels And Histological Of Pancreatic Rats With The Induction Of Streptozotocin. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.21776/ub.jpacr.2014.003.01.145>
- Lannang AM, Louh GN, Biloa BM, Komguem J, Mbazoa CD, Sondengam BL, Naesens L, Pannecouque C, De Clercq E, Sayed E, Ashry EH. (2010). Cytotoxicity of natural compounds isolated from the Seeds of *Garcinia afzelii*. *Planta Med.*, 76(7): 708–712.
- Larson, R., Lorch, J., Pridgeon, J., Becnel, J., Clark, G., Lan, Q. (2010). The biological activity of α -mangostin, alarvicidal botanic mosquito sterol carrier protein-2 inhibitor. *J. Med. Entomol.*, 47(2), 249-257
- Lathifah, N. L. (2017). Hubungan Durasi Penyakit dan Kadar Gula Darah Dengan Keluhan Subyektif Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), 231–239. <https://doi.org/10.20473/jbe.v5i2.2017.231-239>
- Lee, I., Tsai, Y., Hu, N. (2013). Anti-arthritis effect of mangostins from *G. Mangostana*. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3(3), 227-232.
- Lee, Y.B., Ko, K.C., Shi, M.D., Liao, Y.C., Chiang, T.A., Wu, P.F., Shih, Y.X., Shih, Y.W. (2010). α -Mangostin, a novel dietary xanthone, suppresses TPA-mediated MMP-2 and MMP-9

- expressions through the ERK signaling pathway in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells. *J. Food Sci.*, 75, H13– H23.
- Limbong, E. A., & Syahrul, F. (2015). Rasio Risiko Osteoporosis Menurut Indeks Massa Tubuh, Paritas, dan Konsumsi Kafein. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 3(2), 194–204.
- Luo, Y., & Lei, M. (2017). α -Mangostin protects against high- glucose induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells. *Bioscience Reports*, 37(6), 1–10. <https://doi.org/10.1042/BSR20170779>
- Machado TDB, Leal ICR, Amaral ACF, Santhos KRND, Silva MGD, Kuster RM. (2002). Antimicrobial ellagitannin of *Punica granatum* fruits. *J. Braz. Chem. Soc.* 13 (5), 606-610.
- Magadula JJ. (2010) A bioactive isoprenylated xanton and other constituents of *Garcinia dulis*. *Fitoterapia*, 81(5), 420–423.
- Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, Taylor WC. (2006). Prenylated xanthonas as potential antiplasmodial substances. *Planta Med.*, 72(10), 912-916.
- Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, Taylor WC. (2006). Prenylated xantons as potential antiplasmodial substances. *Planta Med.*, 72(10), 912-916.
- Mahabusarakam W, P. J. (2000). *Inhibition of lipoprotein oxidation by prenylated xanthonas derived from mangostin*. *Free Radic Res.* 33(5), 643-659.
- Mahabusarakam, W., Kuaha, K., Wilairat, P., dan Taylor, W. C. (2006). Prenylated Xanthonas as Potential Antiplasmodial Substances. *Planta Med. Chem.*, 13, 6064-6069.
- Mahabusarakam, W., Proudfoot, J., Taylor, W., Croft, K. (2000). Inhibition of lipoprotein oxidation by prenylated xanthonas derived from mangostin. *Free Radical Res.*, 33, 643–651.
- Mansyah E, Muas I, Jawal MAS, Sobir RP. (2010). *Morphological variability of apomictic mangosteen (Garcinia mangostana L.) in Indonesia: morphological evidence of natural populations from Sumatra and Java*. *SABRAO J Breed Genet.* 42, 1–8.
- Marito, D., Tjahjani, S., Khiong, K. (2016). The Effect of Ethanol Extract from Mangosteen Pericarps towards Parasitemia in *Plasmodium berghei*-Inoculated Mice. *Journal of Medicine and Health*, 1(4)

- Martin, F. (1980). *Durian and mangosteen*, pp 407-414. In Nagy, S., Shaw, D.S., eds. *Tropical and Subtropical Fruits:Composition, Properties and Uses*.
- Martin, F.W. (1980). Durian and Mangosteen. In Nagy, S. and Shaw, P. E., Eds. *Tropical and Subtropical Fruits*, AVI Publishing, Inc., California.
- Martin, F.W. (1980). Durian and Mangosteen. In Nagy, S. and Shaw, P. E., Eds. *Tropical and Subtropical Fruits*, AVI Publishing, Inc., California.
- Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Iinuma M, Nozawa Y. (2003). Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod.*, 66(8), 1124-1127.
- Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Iinuma M, Nozawa Y. (2003). Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod.*, 66(8), 1124-1127.
- Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Iinuma M, Nozawa Y. (2003). Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in human leukemia cell lines. *J Nat Prod.*, 66(8):1124-1127.
- Matsumoto K, Akao Y, Yi H, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Kobayashi E, Iinuma M, Nozawa Y. (2004). Preferential target is mitochondria in alpha-mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. *Bioorg Med Chem.*, 12(22): 5799-5806.
- Matsumoto, K., Akao, Y., Ohguchi, K., Ito, T., Tanaka, T., Iinuma, M., Nozawa, Y. (2005). Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 6064-6069.
- Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol.*, 90 (1), 161-166.
- Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol.*, 90(1), 161-166.

- Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol.*, 90 (1):161-166.
- Morton, J. F. (1987). *Mangosteen: Fruits of Warm Climates*. Miami: Purdue University, 301-304.
- Muthu, K., He, L., Melstrom, K., Szilagyi, A., Gamelli, R. L., & Shankar, R. (2018). *Perturbed Bone Marrow Monocyte Development Following Burn Injury and Sepsis Promote Hyporesponsive Monocytes*. *April*, 12-21.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31815fa499>
- Muchtadi, D. (2013). *Antioksidan & Kiat Sehat di Usia Produktif*. Bandung: Alfabeta.
- Muhamad Adyab, N. S., Rahmat, A., Abdul Kadir, N. A. A., Jaafar, H., Shukri, R., & Ramli, N. S. (2019). Mangosteen (*Garcinia mangostana*) flesh supplementation attenuates biochemical and morphological changes in the liver and kidney of high fat diet-induced obese rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2764-5>
- Muhammad Muizzulatif, A. S., Sukohar, A., Irawati, N. (2019). Efektivitas Pengobatan Herbal Untuk Rheumatoid Arthritis Effectivity Of Herbal Medicines For Rheumatoid Arthritis. *Majority*, 8(1), 206-210 merupakan peradangan sistemik yang paling. https://scholar.google.co.id/scholar?hl=id&as_sdt=0,5&q=penyebab+nyeri+pada+penyakit+rheumatoid+arthritis&btnG=#d=gs_qabs&u=#p=X3SMAscaFPAJ
- Muis, A., Soedjanaatmadja, U. M. S., Syafruddin, S., & Supriyatna, S. (2013). Hambatan etil p-metoksi sinamat dari rimpang *kaempferia galanga* terhadap parasit *plasmodium falciparum* in vitro dan aktifitas enzim ATPase. *JRSKT: Jurnal Riset Sains Dan Kimia Terapan*, 3(1), 221-228.
<https://doi.org/10.21009/jrskt.031.03>
- Murakami, M. (1932). *Über die Konstitution des Mangostins*. *Justus Liebigs Annalen Chem.* 496, 122-151.
- Nabandith V, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Kinjo T, Matsumoto K, Akao Y, Iinuma M, Yoshimi N. (2004). 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.*, 5(4): 433-438.
- Naim, R. 2005. *Senyawa Antimikroba dari Tanaman*. Bogor : IPB.
- Nakagawa, Y., Iinuma, M., Naoe, T., Nozawa, Y., Akao, Y. (2007). Characterized mechanism of α -mangostin-induced cell death: Caspase-independent apoptosis with release of endonuclease-G from mitochondria and increased miR-143 expression in human colorectal cancer DLD-1 cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5620-5628.
- Nakasone, H. Y., & Paul, R. E. (1998). Mangosteen. Tropical Fruits. *CAB International*, 359-369.
- Nakasone, H. Y., & Paul, R. E. (1998). Mangosteen. Tropical Fruits. *CAB International*, 359-369.
- Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, Ohizumi Y. (2002). Inhibitions of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biol Pharm Bull.*, 25(9), 1137-1141.
- Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, Ohizumi Y. (2002). Inhibitions of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biol Pharm Bull.*, 25(9), 1137-1141.
- Putra, Sitiatava R. (2011). *Manggis Pembasmi Kanker*. Yogyakarta : DIVA Press.
- Nakatani K, Yamakuni T, Kondo N, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Inoue H, Ohizumi Y. (2004). Gamma- Mangostin Inhibits IkappaB Kinase Activity and Decreases Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Gene Expression in C6 Rat Glioma Cells. *Mol Pharmacol*.
- Nakatani K, Yamakuni T, Kondo N, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Inoue H, Ohizumi Y. (2004). Gamma- Mangostin Inhibits IkappaB Kinase Activity and Decreases Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Gene Expression in C6 Rat Glioma Cells. *Mol Pharmacol*.
- Nakatani, K., Nakahata N., Arawaka T., Yasuda H., Ohizumi Y. (2002). Inhibition of Cyclooxygenase and Prostaglandin E2 Synthesis by Gamma-Mangostin, a Xanthone Derivative in Mangosteen, in C6 Rat Glioma Cell. Department of Pharmaceutical Molecular Biology, Tohoku University. *Biochem. Pharmacol*.
- Nakatani, K., Nakahata N., Arawaka T., Yasuda H., Ohizumi Y. (2002). Inhibition of Cyclooxygenase and Prostaglandin E2

- Synthesis by Gamma-Mangostin, a Xanthone Derivative in Mangosteen, in C6 Rat Glioma Cell. Department of Pharmaceutical Molecular Biology, Tohoku University. *Biochem. Pharmacol.*
- Nazre M, Latiff A, Clyde MM. (2007). *Phylogeny relationship of locally cultivated Garcinia species with some wild relatives*. *Malays Appl Bio.* 36, 31–40.
- Nazre M, Latiff A, Mohamad-Roslan MK. (2009). *Effect of topography and soil on the distribution of under canopy trees of Garcinia (Guttiferae) in lowland forest of Peninsular Malaysia*. *Int J Bot*, 5, 287–294.
- Nazre, M. (2000). *The ecology and taxonomy of Garcinia (F. Guttiferae) in 50-ha plot of Pasoh Forest Reserve*. MSc Dissertation, Botany Department. Bangi: Universiti Kebangsaan Malaysia.
- Nazre, M. (2006). *Taxonomy and molecular studies of Garcinia section Garcinia (Guttiferae)*. PhD Dissertation. University of Edinburgh and Royal Botanic Garden. Edinburgh.
- Noorhamdani, A. S., Endang, A., & Irwanto, A. R. (2013). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L) Sebagai Antibakteri Terhadap *Acinetobacter baumannii* Secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 1- 13.
- Novilla, A., Djamhuri, D. S., Fauziah, N., Maesaroh, M., Balqis, B., & Widowati, W. (2016). Cytotoxic activity of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) peel extract and α - mangostin toward leukemia cell lines (HL-60 and K-562). *Journal of Natural Remedies*, 16(2), 52–59. <https://doi.org/10.18311/jnr/2016/842>
- Novilla, A., Djamhuri, D. S., Fauziah, N., Maesaroh, M., Balqis, B., & Widowati, W. (2016). Cytotoxic activity of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) peel extract and α - mangostin toward leukemia cell lines (HL-60 and K-562). *Journal of Natural Remedies*, 16(2), 52–59. <https://doi.org/10.18311/jnr/2016/842>
- Nugroho, A. E. (2008). Manggis (*Garcinia mangostana* L.) : DARI KULIT BUAH YANG TERBUANG HINGGA MENJADI KANDIDAT SUATU OBAT. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.

- Orozco, F. & Failla, M. (2013). Biological Activities and Bioavailability of Mangosteen Xanthones: A Critical Review of the Current Evidence. *Nutrients*, 5(8): 3163-83
- Osman M, Milan AR. (2006). *Mangosteen—Garcinia mangostana* L. Southampton Centre for Underutilised Crop, University of Southampton, Southampton.
- Palakawong C, Sophanodora P, Pisuchpen S, Phongpaichit S. (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts from mangosteen (*G. mangostana* L.) parts and some essential oils. *International Food Research Journal*. 17, 583-9.
- Pasaribu, F., Sitorus, P., & Bahri, S. (2012). Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 1, 1-8.
- Patil, P., Agrawal, M., Almelkar, S., Jeengar, M. K., More, A., Alagarasu, K., Kumar, N. V., Mainkar, P. S., Parashar, D., & Cherian, S. (2021). In vitro and in vivo studies reveal α - Mangostin, a xanthonoid from *Garcinia mangostana*, as a promising natural antiviral compound against chikungunya virus. *Virology Journal*, 18(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01517-z>
- Percival, M. (1998). Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*, 1-4.
- Peres, V., Nagem, T.J., de Oliveira, F.F. (2000). *Tetraoxygenated naturally occurring xanthones*. *Phytochemistry*, 55, 683-710.
- Pérez-Rojas, J.M., Cruz, C., García-López, P., Sánchez-González, D.J., Martínez-Martínez, C.M., Ceballos, G., Espinosa, M., Meléndez-Zajgla, J., Pedraza-Chaverri, J. (2009). Renoprotection by α -mangostin is related to the attenuation in renal oxidative/nitrosative stress induced by cisplatin nephrotoxicity. *Free Radical Res*. 43, 1122-1132.
- Phuong, N. T. M., Van Quang, N., Mai, T. T., Anh, N. V., Kuhakarn, C., Reutrakul, V., & Bolhuis, A. (2017). Antibiofilm activity of α -mangostin extracted from *Garcinia mangostana* L. against *Staphylococcus aureus*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(12), 1154-1160. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.022>
- Putri, K., Darsono, L., & Mandalas, H. (2017). Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 29(3), 190-195.

- <https://doi.org/10.24198/pjd.vol29no3.14399>
- Poeloengan M, Praptiwi. (2010). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn). *Media Litbang Kesehatan*, 10 (2), 65-69.
- Poeloengan M, Praptiwi. (2010). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn). *Media Litbang Kesehatan*, 10 (2), 65-69.
- Poeloengan, M dan Praptiwi. (2010). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn). *Media Litbang Kesehatan*, 65-69.
- Prihatman, K. (2000). Manggis (*Garcinia mangostana* L.). Kantor Deputi Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi BPP Teknologi. Jakarta.
- Putra, I Nengah Kencana. (2010). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Serta Kandungan Senyawa Aktifnya. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 12 (1), 1-5.
- Putra, I Nengah Kencana. (2010). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Serta Kandungan Senyawa Aktifnya. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 12 (1), 1-5.
- Putra, I. N. K. (2010). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Serta Kandungan Senyawa Aktifnya. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 21(1), 1. <http://202.124.205.111/index.php/jtip/article/view/2422/3820>
- Putra, Siatava R. (2011). *Manggis Pembasmi Kanker*. Yogyakarta :DIVA Press.
- Putra, Siatava R. (2011). *Manggis Pembasmi Kanker*. Yogyakarta : DIVA Press.
- Putra, Siatava R.. (2011). *Manggis Pembasmi Kanker*. Yogyakarta : DIVA Press.
- Qosim, W. A. (2007). Sejarah, Penyebaran, dan Botani Tanaman Manggis. Dipetik 20 Juni 2016 dari anekaplantasia.cybermediacilif.
- Quan, X., Wang, Y., Liang, Y., Tian, W., Ma, Q., Jiang, H., Zhao, Y., 2012. α -Mangostin induces apoptosis and suppresses differentiation of 3T3-L1 cells via inhibiting fatty acid synthase. *PLoS One* 7, 33376-33379.

- Raharjo, L. & Monica. (2015). Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Manggis Terhadap Total Kolesterol , Ldl , Dan Hdl Serum Pada Tikus Yang Diberi Minyak Jelantah. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 4, 45-53.
- Ramage CM, Sando L, Peace CP, Carroll BJ, Drew RA. (2004). *Genetic diversity revealed in the apomictic fruit species Garcinia mangostana L.(mangosteen)*. *Euphytica*1. 36, 1-10.
- Ratnawati, H., Haryanto, J. A. (n.d.). Terhadap Kadar Kolesterol Total Serum Tikus Wistar Dibandingkan Simvastatin The Effect of Ethanolic Extract Of Mangosteen (*Garcinia Mangostana* L .) Pericarps Towards Total Cholesterol Serum Levels Of Males Wistar Rats Induced By High Fat Diet Comparing
- Raziah ML, Idris S, Milan AR, Awang K, Tawang A. (2007). *On farm diversity of Malaysia fruit species and their determining factor*. *Econ Technol Manag Rev*. 2, 23-43.
- Richards, A. (1990). *Studies in Garcinia, dioecious tropical forest trees: the origin of the mangosteen (G. mangostana L.)*. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 103, 301-308.
- Ridley, HN. (1922). *Flora of Malay Peninsula 1*. Lovell Reeve, London.
- Riscoe M, Kelly JX, Winter R. (2005). Xanthones as antimalarial agents: discovery, mode of action, and optimization. *Curr Med Chem.*, 12:2539-49.
- Rismana E, Kusumaningrum S, Bunga O, Nizar, Marhamah. (2013). Pengujian Aktivitas Antiacne Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Kulit Buah Manggis. *Media Litbangkes*, 24 (1): 19-27.
- Robinson, T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. ITB
- Rocha L, Marston A, Kaplan MA, Stoeckli-Evans H, Thull U, Testa B, Hostettmann K. (1994). An antifungal gamma- pyrone and xanthones with monoamine oxidase inhibitory activity from *Hypericum brasiliense*. *Phytochemistry*, 36(6), 1381-1385.
- Rohman, A., & Riyanto, S. (2005). Daya Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kemuning (*Murraya paniculata* (L) Jack) secara In Vitro. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(3), 136-140.
- Romas, A, Rosyidah, D. U., dan Aziz, M. A. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* ATCC 11229

- dan *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Secara *In Vitro*. *University Research Colloquium*., 127-132.
- Sahib A.S. Al-Jawad F.H., Al kaisya, A. (2010). Effect of Antioxidants on the Incidence of Wound Infection in Burn Patients. *Annals of Burns and Fire Disaster, XXIII*(4), 199- 205.
- Shafy, G. M., Jassim, A. M. N., & Mohammed, M. T. (2019). Study of phytochemical, antioxidant and anti- inflammatory of mangosteen (*G. Mangostana*) and its ability to wound healing. *Plant Archives, 19*(1), 665–673.
- Sakagami Y, Iinuma M, Piyasena KG, Dharmaratne HR. (2005). Antibacterial activity of alpha-mangostin against vancomycin resistant Enterococci (VRE) and synergism with antibiotics. *Phytomedicine, 12*(3), 203-208.
- Sánchez-Pérez, Y., Morales-Bárceñas, R., García-Cuellar, C.M., López-Marure, R., Calderon-Oliver, M., Pedraza-Chaverri, J., Chirino, Y.I. (2010). The α -mangostin prevention on cisplatin induced apoptotic death in LLC-PK1 cells is associated to an inhibition of ROS production and p53 induction. *Chem. Biol. Interact.* 188, 144–150.
- Sando L, Peace C, Ramage CM, Carroll BJ, Drew RA. (2005). Assessment of genetic diversity in Australian-grown mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) and its wild relatives. *Acta Hort.* 692, 143–148.
- Sato, A., Fujiwara, H., Oku, H., Ishiguro, K., Ohizumi, Y. (2004). ALPHA-mangostin induces Ca^{2+} -ATPase-dependent apoptosis via mitochondrial pathway in PC12 cells. *J Pharmacol. Sci.*, 95, 33–40.
- Satyavati, G. R. (1976). *Medicinal Plants of India*. Delhi: Cambridge Printing Works.
- Saw LG, LaFrankie JV, Kochummen KM, Yap SK. (1991). *Fruit trees in a Malaysian rain forest*. *Econ Bot.* 45, 120–136.
- Schmid, W. (1855). *Ueber das mangostin*. *Justus Liebig's Annalen Chem.* 93, 83–88.
- Septiana, M., Purnamasari, N., & Studiawan, H. (2019). Allergic Rhinitis Therapy With Acupuncture, Legundi and Temulawak Herbs. *Journal Of Vocational Health Studies, 2*(2), 60. <https://doi.org/10.20473/jvhs.v2.i2.2018.60-66>
- Setyowati, H. & Setyani, W. (2018). Preliminary study of α - mangosteen nanoparticles in the sunscreen cosmetic product. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia, 9*(2),

120-128.

- Shabella, Rifdah. (2011). *Terapi Kulit Manggis*. Klaten : Galmas Publishers.
- Shankaranarayan, D., Gopalakrishnan, C., Kameswaran, L. (1979). Pharmacological profile of mangostin and its derivatives. *Arch. Int. Pharmacol. Ther.* 239, 257–269.
- Shibata, M.-A., Inuma, M., Morimoto, J., Kurose, H., Akamatsu, K., Okuno, Y., Akao, Y., Otsuki, Y. (2011). α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med.* 9, 69–76.
- Shih, Y.W., Chien, S.T., Chen, P.S., Lee, J.H., Wu, S.H., Yin, L.T. (2010). α -Mangostin suppresses phorbol 12-myristate 13-acetate induced MMP-2/MMP-9 expressions via avb3 integrin/FAK/ERK and NF- κ B signaling pathway in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Cell Biochem. Biophys.*, 58, 31–44.
- Sobir RP, Santosa E, Sinaga S, Mansyah E. (2011). *Genetic variability in apomictic mangosteen (Garcinia mangostana) and its close relatives (Garcinia spp.) based on ISSR markers*. *Biodiversitas.* 12, 59–63.
- Soepadmo, E. (1989). *Contribution of reproductive biological studies towards the conservation and development of Malaysian plant genetic resources*. In: Zakri AH (ed) *Genetic resources of under-utilised plants in Malaysia*. Malaysian National Committee of Plant Genetic Resources, Kuala Lumpur. pp 1–41.
- Stone, D. (2016, Mei 26). *Meet the Mangosteen*. Dipetik 10 Juni 2016 dari National Geographic : <http://www.nationalgeographic.com/people-and-culture/food/the-plate/2016/05/meet-the-mangosteen/>.
- Subowo. (1993). *Imunologi Klinik*. Bandung : Angkasa.
- Suksamarn, S., Komutib, O., Ratanakul, P., Chimnoi, N., Lartpornmatulee, N., dan Suksamarn, A. (2006). Cytotoxic Prenylated Xanthenes From The Young Fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 301-305.
- Suksamarn, S., Suwanapoch, N., Phakodee, W., Thanuhiranlert, J., Ratanakul, P., Chimnoi, N., dan Suksamarn, A. (2003). Antimycobacterial Activity of Prenylated Xanthenes From

- The Young Fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.*, 51: 857-859.
- Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N, Suksamrarn A. (2003). Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem Pharm Bull*, 51(7),857-859.
- Suksamrarn, S., Komutiban, O., Ratananukul, P., Chimnoi, N., Lartpornmatulee, N., Suksamrarn, A. (2006). Cytotoxic prenylated xanthenes from the young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 301-305.
- Sundaram, B., Gopalakrishnan, C., Subramanian, S., Shankaranarayanan, D., Kameswaran, L. (1983). Antimicrobial activities of *Garcinia mangostana*. *Planta Med.*, 48, 59-60.
- Sweeney PW. (2008). *Phylogeny and floral diversity in the genus Garcinia (Clusiaceae) and relatives*. *Int J Plant Sci.* 169, 1288- 1303.
- Szkudelski, T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin in β Cells of The Rat Pancreas. *Physiol*, 50, 536-546.
- Tewtrakul S, Wattanapiromsakul C, Mahabusarakam W. (2009). Effects of compounds from *Garcinia mangostana* on inflammatory mediators in RAW264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol*, 121, 379-382.
- Thomas, SC. (1997). *Geographic parthenogenesis in a tropical forest tree*. *Am J Bot.* 84, 1012-1015.
- Tia Santika Dewi, A., Puspawati, N., & Suarya, P. (2015). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Eter Kulit Batang Tengkulun (*Protium Javanicum* Burm) Terhadap Edema Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Dengan Karagenan. *Jurnal Kimia*, 9(1), 13-19.
- Tixier P. (1953). *Donne 'es cytologiques sur quelques Guttiferales du Viet-Nam*. *Rev Cytol Biol Vég*, 14, 1-12.
- Tixier P. (1953). *Donne 'es cytologiques sur quelques Guttiferales du Viet-Nam*. *Rev Cytol Biol Vég*. 14:1-12.
- Tjahjani S, Widowati W. (2013). Potensi beberapa senyawaxanthone sebagai antioksidan dan anti-malaria serta sinergisme dengan artemisinin in Vitro. *Indonesian Med J*, 63(3), 95-9.
- Tjahjani, S., & Widowati, W. (2013). Potensi Beberapa Senyawa

- Xanthone sebagai Antioksidan dan Anti-malaria serta Sinergisme dengan Artemisinin in Vitro. *J Indon Med Assoc*, 63(3), 95–99.
- Tjahjani, Susi. (2017). Antimalarial activity of *Garcinia mangostana* L rind and its synergistic effect with artemisinin in vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17, 131.
- Tjahjaningtyas, (2011), *Manggis: Ratu Buah Kaya Manfaat Khasiat Dahsyat dan Tips Mengkonsumsinya*. Surabaya.
- Tyagi, A. G., Tyagi, R. A., Choudhary, P. R., & Shekhawat, J. S. (2017). Study of antioxidant status in malaria patients. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(4), 1649. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20171281>
- Unzilarimbi, A. (2012). *Karakteristik Antosianin Ketan Hitam (Oryza sativa glutinuous) Hasil Ekstraksi Menggunakan Metode Ultrasonic Bath pada Berbagai Variasi Proses Pengolahan*. Skripsi. Malang: Jurusan THP FTP Universitas Brawijaya Malang.
- Vellapandian, C., Sukumaran, E. S., Sivasubramanian, L. R., & Rajabatar Vetrivelan, V. (2017). A Comparative Study of *Actinidia deliciosa* and *Garcinia mangostana* in Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Female Wistar Rats. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5349520>
- Vlietinck, A., De Bruyne, T., Apers, S., Pieters, L. (1998). Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med.*, 64, 97–109.
- W.C. Taylor, G. (2006). Mangostin Prenylated xanthenes as potential antiplasmodial substances *Planta Med.*, 72, 912–916.
- Wang, J.J., Sanderson, B.J.S., Zhang, W. (2011). Cytotoxic effect of xanthenes from pericarp of the tropical fruit mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) on human melanoma cells. *Food Chem. Toxicol.*, 49, 2385–2391.
- Weecharangsan W, Opanasopit P, Sukma M, Ngawhirunpat T, Sotanaphun U, Siripong P. (2006). Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Med Princ Pract.*, 15(4), 281–287.

- Whitmore TC. (1973). *Guttiferae*. In: Whitmore TC (ed) *Tree flora of Malaya* 2. Longman Malaysia, Kuala Lumpur, pp162-236.
- Widowati, W., Darsono, L., Suherman, J., Fauziah, N., Maesaroh, M., & Erawijantari, P. putu. (2016). Anti-inflammatory effect of mangosteen (*Garcinia mangostana* l.) peel extract and its compounds in lps-induced raw264.7 cells. *Natural Product Sciences*, 22(3), 147-153. <https://doi.org/10.20307/nps.2016.22.3.147>
- Widyaningsih, W., Salamah, N., & Maulida, Q. F. (2017). Gel formulation of ethanol extract of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) as a medication for burns in Wistar Rats. *Indonesian Journal of Medicine and Health Journal*, 8(2), 110-117.
- Widowati, W., Darsono, L., Suherman, J., Afifah, E., Rizal, R., Arinta, Y., Mozef, T., Suciati, T. (2020). Regulation of adipogenesis and key adipogenic gene expression by mangosteen pericarp extract and xanthenes in 3T3-L1 cells. *Biotropia*, 27(1), 14-21
- Widowati, W., Darsono, L., Suherman, J., Afifah, E., Rizal, R., Arinta, Y., Qodariah, R. L., Mozef, T., & Suciati, T. (2018). Mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana* L.) and its constituents to lower lipid content on adipogenesis cells model (3T3-L1). *Journal of Natural Remedies*, 18(2), 41-48. <https://doi.org/10.18311/JNR/2018/18654>
- Widowati, W., Darsono, L., Suherman, J., Fauziah, N., Maesaroh, M., & Erawijantari, P. putu. (2016). Anti-inflammatory effect of mangosteen (*Garcinia mangostana* l.) peel extract and its compounds in lps-induced raw264.7 cells. *Natural Product Sciences*, 22(3), 147-153. <https://doi.org/10.20307/nps.2016.22.3.147>
- Widowati, W., Darsono, L., Suherman, J., Yelliantty, Y., & Maesaroh, M. (2014). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis, Antioxidant, Antiaggregation of Mangosteen Peel Extract (*Garcinia mangostana* L.). *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 4(6), 458-466. <https://doi.org/10.17706/ijbbb.2014.4.6.458-466>
- Widowati, W., Darsono, L., Suherman, J., Yelliantty, Y., & Maesaroh, M. (2014). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis, Antioxidant, Antiaggregation of Mangosteen Peel Extract (*Garcinia*

- mangostana L.). *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 4(6), 458-466.
<https://doi.org/10.17706/ijbbb.2014.4.6.458-466>
- Widowati, W., Ginting, C., Lister, I. N. E., Girsang, E., Amalia, A., Wibowo, S., Kusuma, H., Rizal. (2020). Anti-aging Effects of Mangosteen Peel Extract and Its Phytochemical Compounds: Antioxidant Activity, Enzyme Inhibition and Molecular Docking Simulation. *Tropical Life Sciences Research*, 31(3), 127-144.
- Widowati, W., Laksmiwati, D., Wargasetia, T., Afifah, E., Amalia, A., Arinta, Y., Rizal, R., Suciati, T. (2018). Mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana* L.) as protective agent in glucose-induced mesangial cell as in vitro model of diabetic glomerulosclerosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(9), 972-977
- Widowati, W., Rusmana, D., Herdiman, H., Tiono, H., Wargasetia, T., Pujimulyani, D., Yellianttty, Y. (2013). Mangosteen Peel (*Garcinia mangostana* L.) Extract for Effervescent Tablet. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 82, 190-195
- Widowati, W., Rusmana, D., Herdiman, H., Tiono, H., Wargasetia, T., Pujimulyani, D., Yellianttty, Y. (2013). Mangosteen Peel (*Garcinia mangostana* L.) Extract for Effervescent Tablet. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 82, 190-195
- Widowati, W., Rusmana, D., Herdiman, H., Tiono, H., Wargasetia, T. L., Suttirak, W., Manurakchinakorn, S., Lopes, A. S., One, I., Gunji, H., Zhang, Z., Maruyama, K., & Kaneko, F. (2013). Extract for Effervescent Tablet. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 51(December), 190-195.
- Widyastuti, N. (2010). Pengukuran Aktivitas Antioksidan dengan Metode CUPRAC, DPPH dan FRAP serta Korelasinya dengan Fenol dan Flavonoid Pada Enam Tanaman. *Skripsi*. FPMIPA Institut Pertanian Bogor. Bogor. Wijaya, L. A. (2010). Kandungan Antioksidan Ekstrak Tepung Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) pada Berbagai Pelarut, Suhu, dan Waktu Ekstraksi. *Skripsi*. Bogor : Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian Bogor.
- Williams, P., Ongsakul, M., Proudfoot, J., Croft, K., Beilin, L. (1995). Mangostin inhibits the oxidative modification of

- human low density lipoprotein. *Free Radical Res.*, 23, 175–184.
- Wulan, A. (2015). Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Alternatif Pelindung Memori. Prosiding Seminar Presentasi Artikel Ilmiah Dies Natalis F K Unila ke 13 (hal. 58-63). Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- Yang, W., Chen, X., Li, Y., Guo, S., Wang, Z., & Yu, X. (2020). Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids. *Natural Product Communications*, 15(3).
<https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>
- Yapwattanaphun C, Subhadrabandhu S, Honsho C, Yonemori K. (2004). *Phylogenetic relationship of mangosteen (Garcinia mangostana) and several wild relatives (Garcinia spp.) revealed by ITS sequence data.* J Am Soc Hortic Sci. 129, 368–373.
- Yates, P., Stout, G.H. (1958). *The structure of mangostin1.* J. Am. Chem. Soc. 80, 1691–1700.
- Yatman, E. (2012). Kulit buah manggis mengandung xantonyang berkhasiat tinggi. *Universitas Borobudur*, 29, 2–9.
- Yatman, E. (2012). Kulit buah manggis mengandung xantonyang berkhasiat tinggi. *Universitas Borobudur*, 29, 2–9.
- Yatman, E. (2012). Kulit Buah Manggis Mengandung Xantonyang Berkhasiat Tinggi. *Wawasan*, 2-9.
- Yoo, J.-H., Kang, K., Jho, E.H., Chin, Y.-W., Kim, J., Nho, C.W. (2011). α - and γ -mangostin inhibit the proliferation of colon cancer cells via b-catenin gene regulation in Wnt/cGMP signalling. *Food Chem.*, 129, 1559–1566.
- Yoshikawa, M., Harada, E., Miki, A., Tsukamoto, K., Liang, S., Yamahara, J., Murakami, N. (1994). Antioxidant constituents from the fruit hulls of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) originated in Vietnam. *J. Pharmaceut. Soc. Japan-Yakugaku Zasshi*, 114: 19
- Zuo, J., Yin, Q., Wang, L., Zhang, W., Fan, Y., Zhuo Y., Li, Y., Wang, G. (2018). Mangosteen ethanol extract alleviated theseverity of collagen-induced arthritis in rats and produced synergistic effects with methotrexate. *Pharmaceutical Biology*, 56(1), 455-464.

Daftar Singkatan

AA	Asam Arakidonat
ACF	<i>Aberrant Crypt Foci</i>
BCAC	<i>Betacatenin Accumulated Crypts</i>
CAT	<i>Catalase</i>
CME	Ekstrak Kasar Metanol
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
DF	<i>Foci</i>
DMH	1,2-dimetilhidrazin
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
	Ekstrak Etanol Kulit Manggis
	<i>EGF</i>
	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EKM	Ekstrak Kulit Manggis
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ER	Endoplasma Retikulum
GC-MS	<i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
GOT	Glutamat Oksaloasetat
GPT	Glutamat Piruvat Transaminase
GSH	<i>Glutathione</i>
GST	Glutathione-S-transferase
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HVB	Hepatitis Virus B
HVC	Hepatitis Virus C
IgE	Imunoglobulin E
IL-1β	Interleukin-1 beta
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
KBM	Konsentrasi Bunuh Minimum
	KHM
	Konsentrasi Hambat Minimum
	LDL
	<i>Low Density Lipoproteins</i>
LPS	Lipopolisakarida
LTC4	Leukotrein C4
MAP-kinase	<i>Mitogen-Activated Protein kinase</i>
MFC	<i>Minimum Fungicidal Concentration</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MOG	Mangostin-6,6-di-O-glukosida
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus Aureus</i>
MSG	Monosodium Glutamate
MT	Mangostin triacetate

MTG	Mangostin 3,6-di-O-(tetraasetil) glukosida
NF-κB	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
PGE2	Prostaglandin E2
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PMA	Phorbol 12-miristat 12-asetat
PPAR-γ	<i>Proliferator-Activated Receptor-gamma</i>
RA	Rinitis Alergi
ROS	<i>Reactive Oxygen Specie</i>
SNR	Spesi Nitrogen Reaktif
SOR	Spesi Oksigen Reaktif
TBSA	<i>Total Body Surface Area</i> atau Total luas permukaan tubuh
TCA	Tikarboksilat
TLR-2	<i>Toll-like receptor</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
UV	Ultraviolet
VRE	Enterococci Resisten Vankomisin
WHO	<i>World Health Organization</i>

BIOGRAFI PENULIS



Dr. Wahyu WIDOWATI, MSi., Penulis bekerja sebagai staf dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia serta pengajar tidak tetap di Program Studi Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi Bandung, Jurusan

Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia Bandung. Penulis menyelesaikan Doktoralnya di dua Universitas yang berbeda, S3 pertama di Universitas Padjadjaran di Bandung, Jawa Barat dan S3 kedua di Universitas Brawijaya di Malang, Jawa Timur. Penulis mendirikan pusat penelitian swasta yaitu Aretha Medika Utama suatu Pusat Penelitian Biomolekuler dan Biomedis, Bandung pada tahun 2012 dan telah menghasilkan banyak naskah artikel ilmiah dan telah dipublikasikan di berbagai jurnal internasional bereputasi. Penulis memiliki minat didalam penelitian biologi sel seperti sel punca, sel punca kanker, senyawa bahan alam dan pengobatan tradisional. Penulis telah mempublikasikan hasil penelitiannya di berbagai jurnal internasional ternama, penulis memiliki publikasi internasional terindeks Scopus lebih 112 dan memiliki *h-index* 14. Penulis aktif sebagai reviewer Journal Internasional berputasi dan secara rutin menjadi narasumber dan pembicara di berbagai seminar ilmiah nasional dan internasional.



Didik Priyandoko, M.Si., Ph.D. Beliau lahir di Kota Malang Jawa Timur. Ia menyelesaikan studinya mulai SD hingga Sarjana ditempuh di Kota Yang sama, Malang. Sarjana Pendidikan Biologi diraihnya pada tahun 1993 di Universitas Negeri Malang. Setelah lulus Sarjana ia mengajar di SMP dan SMA serta menjadi Asisten Luar Biasa pada beberapa mata kuliah di Jurusan Pendidikan Biologi Universitas Negeri Malang. Pada Tahun 1998, ia menempuh Program Pascasarjana di Jurusan Biologi ITB dan meraih gelar Magister Sains (M.Si) Tahun 2001. Pada Tahun 2001, ia diangkat menjadi tenaga akademik dan peneliti di Universitas Pendidikan Indonesia hingga sekarang. Pada Tahun 2007-2008, ia mendapat Grant JICA Japan untuk mengikuti long term training course tentang drug discovey, di Laboratorium Biomedical Science AIST Tsukuba Japan dan meraih best performace award dari JICA. Pada Tahun 2009-2012 ia melanjutkan studinya di University of Tsukuba Japan dan menyelesaikan risetnya pada laboratorium yang sama di AIST Tsukuba. Selama Training course hingga lulus Program Doktoral, sudah banyak karya ilmiah yang diterbitkan baik di tingkat nasional maupun internasional. Paper atau artikel ilmiah yang sudah dipublikasikan banyak terkait dengan penelitian dasar kesehatan, diantaranya tentang antikanker, antioksidan, antiaging dan tema lain terkait kesehatan. Sampai saat ini ia masih aktif meneliti tentang tanaman obat, baik secara in vitro maupun in vivo.



Prof. Dr. Ratnaningsih Eko Sardjono, M.Si adalah dosen di

Departemen Pendidikan Kimia FPMIPA UPI sejak Tahun 1992 hingga sekarang. Penulis menempuh pendidikan sarjananya di Jurusan Pendidikan Kimia FPMIPA IKIP Bandung (1987-1991), sedangkan pendidikan Magister (1997-1999) dan

Doktor (2003-2007) diselesaikan di Jurusan Kimia FMIPA UGM pada bidang keahlian Kimia Organik Sintesis. Sepanjang karirnya sebagai dosen, penulis pernah menjadi Kepala Laboratorium Kimia (2007-2011) Ketua Program Studi Kimia (2011-2015), Anggota Satuan Penjaminan Mutu (SPM) UPI (2009-2017), dan Sekertaris SPM UPI (2017-sekarang). Saat ini Penulis telah mencatatkan 30 publikasi terindeks scopus dengan h index 5, dan memperoleh 14 Hibah Penelitian Nasional. Penulis juga pernah tercatat sebagai Dosen Berprestasi UPI peringkat III (2009), Peneliti Terbaik UPI (2009), Kaprodi Berprestasi UPI (2013), finalis Kaprodi Berprestasi Nasional (2013), dan Pelaksana Pengabdian kepada Masyarakat Terbaik UPI (2018).



Dr. Diah Kusumawaty, M.Si., Penulis lahir dan menyelesaikan SMA dari SMAN 5 Bandung pada tahun 1989 dan sempat mengenyam pendidikan setara D1 di Pendidikan Aplikasi Teknologi Informatika (PATI) di Politeknik Bandung. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 dari Biologi ITB pada tahun 1996, dan menjadi asisten dalam beberapa penelitian yang terkait dengan pohon jati di laboratorium genetika tumbuhan Biologi ITB dari tahun 1996-2001. Pendidikan S2 diselesaikan dari Biologi ITB pada tahun 1999 dan S3 dari Biologi SITH ITB pada tahun 2015. Sejak tahun 2001 hingga saat ini penulis bekerja sebagai dosen di Departemen Pendidikan Biologi FPMIPA UPI. Beberapa mata kuliah yang diampu yang terkait dengan bidang keahliannya di antaranya adalah Genetika, Biologi Molekul, Teknik Molekul, Biologi Sintetik, Mikrobiom. Sejak tahun 1998 penulis banyak melakukan penelitian yang terkait dengan keanekaragaman genetik dengan menggunakan penanda DNA RAPD, Mikrosatelit, SCARs dan ISSR, yang dilanjutkan dengan penelitian terkait pembungkaman gen dengan menggunakan encapsulasi siRNA. Penulis mendapatkan kesempatan melakukan penelitian di laboratorium Genom Science Tokyo University of Marine Science & Technology pada tahun 2010 dan 2013. Sejak tahun 2019 penulis melakukan penelitian yang terkait dengan pengembangan obat berbahan dasar hewan dan tanaman baik secara *in silico*, *in vitro* dan *in vivo*. Hasil penelitian telah di publikasikan pada jurnal nasional dan jurnal internasional bereputasi (Q4-Q1) dan juga diseminarkan pada seminar nasional/internasional.



Dr. Apt. Yasmiwar Susilawati, M.Si.,

Penulis dilahirkan dan menjalani pendidikan menengah di Bandung (SMP Negeri 2 dan SMA Negeri 3). Gelar Sajana dan Apoteker diperoleh pada tahun 1994 dan 1995 dari Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Padjadjaran. Pendidikan S2 diselesaikan pada tahun 2002 pada Program Studi Farmasi di Institut Teknologi Bandung, sedangkan Pendidikan Doktor diselesaikan pada tahun 2015 pada Program Studi S3 Ilmu Kimia Universitas Padjadjaran dan dinyatakan lulus dengan predikat sebagai wisudawan terbaik. Sejak tahun 1998 hingga sekarang penulis bekerja sebagai dosen dan peneliti di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Penulis mengajar pada Mata kuliah Farmakognosi, Fitokimia, Fitoterapi, Standarisasi Bahan Alam, Farmasi Bahari, dan Aromaterapi dan Hidroterapi. Sebagai peneliti telah banyak melakukan riset tentang bahan alam farmasi dari berbagai tumbuhan di Indonesia, terutama untuk penanganan penyakit gangguan metabolik dan infeksi. Saat ini penulis aktif melakukan riset tentang penelusuran senyawa aktif dari tumbuhan yang mempunyai aktivitas antidiabetes, antihipertensi, imunomodulator, antitrombositopenia dan antimalaria, juga penelitian tentang herbal lainnya. Riset dapat dilaksanakan dengan bantuan berbagai pihak, terutama dana hibah Kemenristek Dikti, Kemenkes dan hibah internal UNPAD. Beberapa hasil riset penulis telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional terindeks scopus, serta diseminarkan pada berbagai kesempatan. Selain melaksanakan Tridharma Perguruan Tinggi, penulis juga mempunyai pengalaman kerja sebagai Kepala Laboratorium Farmakognosi, Kepala Perpustakaan Jurusan Farmasi, Sekretaris Prodi Magister, Ketua UPM Fakultas Farmasi, Ketua

seminar Internasional tentang Jamu (ISEJ-2017) dan saat ini menjabat sebagai Kepala Pusat Studi Herbal Fakultas Farmasi UNPAD.



Dr. VINNA KURNIAWATI. S, drg., M.

Kes., Penulis lahir di Bandung dan saat ini bekerja sebagai staf pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia sejak tahun 2008 hingga sekarang. Gelar Sarjana Kedokteran Gigi penulis peroleh pada tahun 2004 dan

gelar dokter gigi penulis peroleh pada tahun 2006 dari Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran Bandung sebagai lulusan terbaik. Selanjutnya penulis melanjutkan pendidikan S2 Kedokteran Gigi di Program Magister Pascasarjana Universitas Padjadjaran Bandung dan lulus pada tahun 2012. Penulis menyelesaikan program doktoralnya di Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung dan lulus pada tahun 2018 dengan predikat cumlaude. Hingga saat ini penulis mengajar di bagian Oral Biologi di Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Kristen Maranatha dan memiliki minat penelitian dibidang biologi sel dan juga komponen biologi aktif dari bahan alam di Indonesia. Penulis juga pernah memperoleh penghargaan sebagai dosen terbaik dari Universitas Kristen Maranatha. Penulis telah melakukan berbagai penelitian dengan menggunakan berbagai bahan alam dan memiliki beberapa hasil riset yang telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional bereputasi, serta dipresentasikan dalam acara-acara pertemuan ilmiah.



Dr. apt. Marisca Evalina Gondokesumo, S.H., M.H., S.Farm., M.Farm-Klin., Penulis lahir di Surabaya Jawa Timur pada 7 September 1988. Penulis merupakan dosen tetap Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) sejak tahun 2015 hingga saat ini. Penulis menyelesaikan studi Sarjana Farmasi selama 3,5 tahun (2006-2010), profesi Apoteker selama 1 tahun (2010-2011) dan Magister Farmasi Klinis selama 2 tahun (2011-2013) di Universitas Surabaya (UBAYA). Penulis melanjutkan studi Doktorat di FK Universitas Brawijaya lulus tahun 2019. Penulis juga telah menyelesaikan pendidikan hukum dengan minat kekhususan hukum kesehatan di Universitas Hang Tuah Surabaya. Selain menjadi dosen, penulis berpraktik sebagai Apoteker Penanggung Jawab Apotek (APA) di Apotek Sehat Bahagia. Penulis telah melakukan berbagai penelitian dengan menggunakan berbagai bahan alam dan memiliki beberapa hasil riset yang telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional bereputasi, serta dipresentasikan dalam acara-acara pertemuan ilmiah.



Hanna Sari Widya Kusuma, S.Si., Penulis lahir di Cilacap, tanggal 19 April 1992. Lulus S-1 di Program Studi Biologi, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pendidikan Indonesia tahun 2014. Selama masa perkuliahan, penulis aktif dalam organisasi mahasiswa dan kegiatan di Himpunan Mahasiswa Biologi Formica (HMBF) FPMIPA UPI serta Kelompok Studi Ilmiah (KSI). Penulis bekerja sebagai asisten peneliti di sebuah *research center* di Bandung yaitu Aretha Medika Utama dari tahun 2016 hingga saat ini. Aktif menulis buku serta artikel ilmiah di berbagai jurnal ilmiah nasional maupun internasional mengenai penelitian biologi molekuler dan biomedis. Penulis tercatat telah menulis lebih dari 25 publikasi terindeks Scopus dan memiliki *h-index* 6. Salah satu judul buku yang telah diterbitkan bersama penulis lainnya adalah "*Mesenchymal Stem Cell: Dasar teori dan Strategi Aplikasi Klinis untuk Terapi Kanker*".



Rizal, S.Si., M.Biotech., M.Sc., Ph.D (cand).,

Penulis tahun 2017-2019 menjabat Direktur Pengembangan Laboratorium di Aretha Medika Utama, Biomolecular and Biomedical Research Center, Bandung. Sejak 2019 sampai sekarang penulis menjadi dosen di prodi Teknik Biomedik, Departemen Teknik Elektro, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia. Penulis meraih gelar sarjana sains (S.Si) di Departemen Biologi, Universitas Hasanuddin, Makassar tahun 2010 kemudian melanjutkan Pendidikan di bidang Medical Biotechnology di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta tahun 2011 dan meraih gelar Master of Biotechnology (M.Biotech) serta di tahun 2016 mendapat gelar Master of Science (M.Sc) in Stem Cell Technology dari The University of Nottingham, UK. Saat ini penulis sedang menempuh Pendidikan doktoral di bidang Human Development and Stem Cell Biology di The University of Nottingham, UK yang berfokus pada diferensiasi human iPSCs ke arah mesoderm dan disease modelling menggunakan metode genome editing technology. Penulis telah memiliki banyak publikasi ilmiah di bidang sel punca, pemanfaatan bahan alam sebagai anti kanker, antioksidan, dan lain-lain.