

KARYA AKHIR

**EFEK KRIM EKSTRAK *GARCINIA MANGOSTANA* DALAM
MENURUNKAN INFILTRASI NEUTROFIL, KETEBALAN EPIDERMIS,
EDEMA, DAN PERMEABILITAS VASKULER PADA INFLAMASI KULIT
MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-
13-ACETATE (TPA)**

***THE EFFECTS OF GARCINIA MANGOSTANA EXTRACT CREAM IN
LOWERING NEUTROPHIL INFILTRATION, EPIDERMAL THICKNESS,
EDEMA, AND VASCULAR PERMEABILITY ON INFLAMED SKIN OF
ALBINO MICE INDUCED BY 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL- 13-
ACETATE (TPA)***

RAJA TINA ANGGRAINY DWI PUTRI

C115181008



KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM PASKA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**EFEK KRIM EKSTRAK *GARCINIA MANGOSTANA* DALAM
MENURUNKAN INFILTRASI NEUTROFIL, KETEBALAN EPIDERMIS,
EDEMA, DAN PERMEABILITAS VASKULER PADA INFLAMASI KULIT
MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-
13-ACETATE (TPA)**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

RAJA TINA ANGRAINY DWI PUTRI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT & KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

EFEK KRIM EKSTRAK *GARCINIA MANGOSTANA* DALAM MENURUNKAN INFILTRASI NEUTROFIL, KETEBALAN EPIDERMIS, EDEMA, DAN PERMEABILITAS VASKULER PADA INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE (TPA)

D disusun dan diajukan oleh :

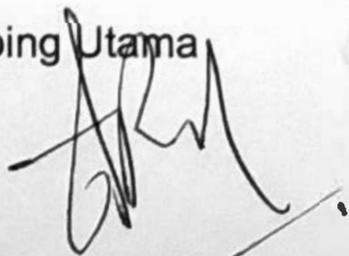
RAJA TINA ANGRAINY DWI PUTRI

Nomor Pokok : C115181008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 8 Desember 2021 dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

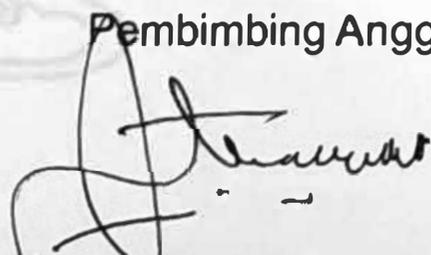
Pembimbing Utama



**Dr.dr. Khairuddin Diawad, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV**

NIP: 19660213 199603 1 001

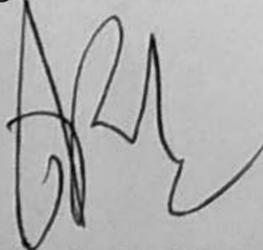
Pembimbing Anggota



**Dr.dr. SiSwanto Wahab, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV**

NIP : 19650527 199903 1 002

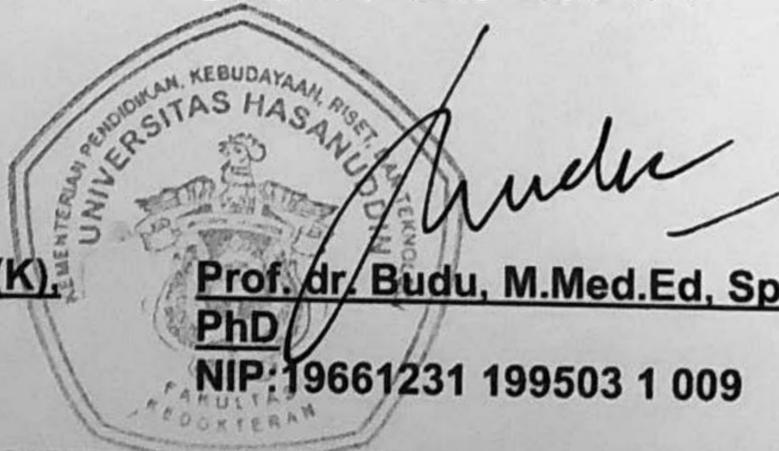
Ketua Program Studi



**Dr.dr. Khairuddin Diawad, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV**

NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



**Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K),
PhD**

NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Raja Tina Anggrainy Dwi Putri
No. Stambuk : C115181008
Program Studi : Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2021

Yang menyatakan



Raja Tina Anggrainy Dwi Putri

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT atas seluruh berkah dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan sehingga saya dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis I sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing 2 tesis saya dan kepada Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sekaligus pembimbing 1 tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya juga hendak mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms, selaku pembimbing statistik/metode penelitian saya serta kepada penguji I dan penguji 2 tesis saya, dr. Upik .A. Miskad, Ph.D, Sp.PA dan Dr. Dra. R.R. Christina Avanti, M,Si, Apt., atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkah yang berlimpahan dari Allah SWT.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik

sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya berikan kepada suami saya dr. Andhika Aulia Akbar, anak saya Arania Adreena Akbar, dan ibu mertua saya Hj. Yuniar Erliana atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, kesetiaan, dukungan, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini. Saya ucapkan juga terima kasih yang teramat dalam untuk kedua orangtua saya; ayah saya H. Raja Kamarul Huda, M.B.A dan ibu saya Hj. Sunensih, atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat yang diberikan sejak saya lahir hingga sekarang. Kupanjatkan doa kepada Allah SWT agar keluargaku tersayang senantiasa diberkahi umur panjang, kesehatan, rezeki yang bearlimpah, kebaikan dan kebahagiaan yang tak pernah putus.

Teruntuk keponakanku tersayang, Prince Albern Hutahaeen dan Raja Gibran Muhammad Calief, kakak saya, Raja Yunika Perdana Putri, kedua adik saya, Raja Aldino Fareira Neto, dan Raja Farino Mahardhika, adik ipar saya Akhmadi Aulia Rahman dan Mega Palupi, serta seluruh keluarga besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan semangat dan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat "Infin8" dr. Dyah ayu nirmalasari, dr. Pipim S. Bayasari, dr. Andi Hardianty, dr. Nugrah Caesar, dr. Andi Putri Dahliana, dr. Rizka Ramadhani dan dr. Tulus Dyah. Terimakasih atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, selama menempuh pendidikan di PPDS FK UNHAS.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima

kasih atas segala bantuan, dorongan, pengertian dan telah menjadi inspirasi dan pelajaran berharga bagi saya. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan input dalam proses pendidikan ini.

Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Desember 2021

Raja Tina Anggrainy Dwi Putri

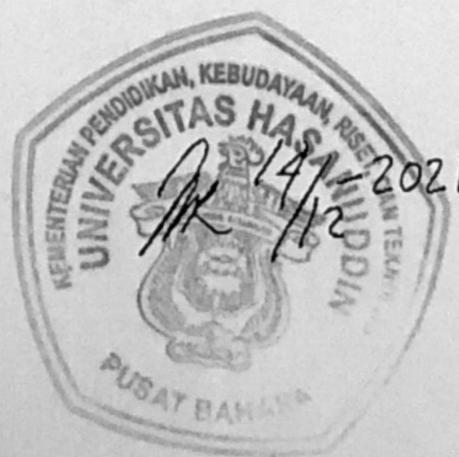
ABSTRAK

RAJA TINA ANGGRAINI DWI PUTRI. *Efek Krim Ekstrak Garcinia Mangostana dalam Menurunkan Infiltrasi Neutrofil, Ketebalan Epidermis, Edema, dan Permeabilitas Vaskuler Pada Inflamasi Kulit Mencit Albino yang Diinduksi 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (Tpa)* (dibimbing oleh Khairuddin Djawad, Siswanto Wahab

Penelitian ini bertujuan menilai efek krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana* dalam mengubah infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vaskular pada inflamasi kulit mencit albino yang diinduksi TPA.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan menggunakan hewan coba dengan rancangan *randomized posttest control group design* dilakukan pada 35 mencit albino betina yang kemudian dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan. Model inflamasi dilakukan dengan induksi TPA. Kontrol positif dilakukan dengan hidrokortison asetat 1 %. Konsentrasi krim ekstrak kulit *Gardnia mangostana* yang digunakan adalah 2,5%; 5% dan 10%. Efek anti inflamasi diukur dengan melakukan pemeriksaan hispatologi berupa infiltrasi neutrofii, ketebaian epidermis, edema dan permeabilitas vaskuler. Data dianalisis dengan uji Chi Sqaure, Mann Whitney dan Kruskal Wairis. Hasil: Aplikasi topikal krim ekstrak *Garciana mangostana* 2,5% rilenurunkan infiltrasi netrofil, dan ketebaian epidermis dibandingkan dengan kelompok TPA ($p < 0,05$). Aplikasi topikal krim ekstrak *Garciana mangostana* 5% menurunkan ketebaian epidermis, edema, dan permeabilitas vaskuiar dibandingkan dengan kelompok TPA, namun penurunan ketebaian epidermis tidak signifikan ($p > 0,05$). Aplikasi topikal krim ekstrak *Garciana mangostana* 10% menurunkan infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, dan permeabilitas vaskuiar dibandingkan dengan kelompok TPA ($p < 0,05$). Aplikasi topikal krim ekstrak *Gardana mangostana* 2,5 % menyerupai terapi hidrokortison asetat 1% yaitu sama-sama menurunkan infiltrasi neutrofil dan tidak menurunkan edema, dan permeabilitas vaskular.

Kata kunci: *Garcinia mangostana*, Hispatologi, Inflamasi Akut, TPA



ABSTRACT

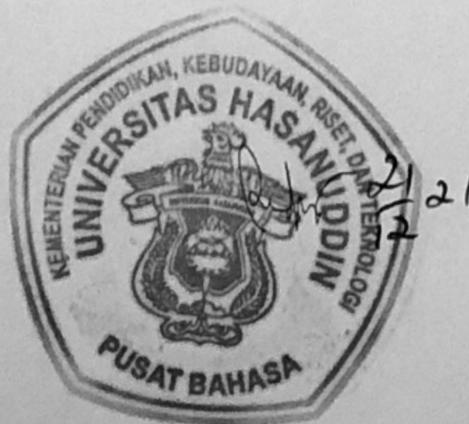
RAJA TINA ANGGRAINY DWI PUTRI. *The Effect of Garcinia Mangostana Extract Cream in Reducing Neutrophil Infiltration, Epidermal Thickness, Edema, and Vascular Permeability in 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced albino mice skin inflammation (supervised by Khairuddin Djawad and Siswanto Wahab).*

This study aims to assess the effect of *Garcinia Mangostana* extract cream in altering neutrophil infiltration, epidermal thickness, edema, and vascular permeability in TPA-induced albino mice skin inflammation.

The research method used in this study is experimental research with a randomized posttest control group design that was conducted on 35 female albino mice, which were then divided into seven treatment groups. The inflammation model was performed by TPA induction. Positive control was performed with 1% hydrocortisone acetate. The concentration of *Garcinia Mangostana* skin extract cream was 2.5%; 5% and 10%. The anti-inflammatory effect was measured by hispathological examination in the form of neutrophil infiltration, epidermal thickness, edema and vascular permeability. Data were analyzed by using Chi Sqaure, Mann Whitney and Kruskal Wallis tests.

The results showed that topical application of *Garciana Mangostana* extract cream 25% decreased neutrophil infiltration and epidermal thickness compared to the TPA group ($p < 0.05$). Topical application of 5% *Garciana Mangostana* extract cream decreased epidermal thickness, edema, and vascular permeability compared to the TPA group, but the decrease in epidermal thickness was not significant ($p > 0.05$). Topical application of 10% *Garciana Mangostana* extract cream decreased neutrophil infiltration, epidermal thickness, edema, and vascular permeability compared to the TPA group ($p < 0.05$). Topical application of *Garciana Mangostana* extract cream is 2.5% similar to 1% hydrocortisone acetate therapy, which both reduced neutrophil infiltration and did not reduce edema and vascular permeability.

Keywords: acute inflammation, *Garcinia Mangostana*, hispathology, TPA



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian karya Akhir	iii
Prakata	iv
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
1.5.1. Manfaat Akademik.....	6
1.5.2. Manfaat praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Inflamasi Kulit.....	7
2.2. Gambaran Histopatologi Inflamasi Kulit	13
2.3. <i>12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate</i>	14
2.4. Ekstrak kulit garciana mangostana	17
2.5 Kerangka Teori.....	25
2.6 Kerangka Konsep.....	26
Bab III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Rancangan penelitian.....	27

3.2 Waktu dan lokasi penelitian.....	27
3.3. Prosedur penelitian	27
3.3.1. Cara Penentuan Populasi dan Sampel	27
3.3.2. Cara Pengambilan Sampel	29
3.3.3. Pembuatan Model Binatang	29
3.3.4. Pembuatan ekstrak kulit <i>Garcinia mangostana</i>	31
3.3.5. Pembuatan Krim Ekstrak Kulit <i>Garciana mangostana</i>	33
3.3.6. Pengenceran TPA	35
3.3.7. Pemeriksaan Histopatologi.....	36
3.4. Skema Alur Penelitian	39
3.5. Variabel yang Diamati	39
3.8 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	40
3.7 Pengolahan dan Analisis Data	43
3.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Approval</i>).....	43
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
4.1 Hasil Penelitian.....	44
4.1.1 Karakteristik Sampel	45
4.1.2 Efek Aplikasi Topikal Krim Ekstrak Kulit <i>Garciana Mangostana</i> yang Diinduksi TPA terhadap Perubahan Hispatologis pada Berbagai Kelompok Perlakuan.....	45
4.1.3 Efek Aplikasi Topikal Krim Ekstrak Kulit <i>Garciana Mangostana</i> yang Diinduksi TPA terhadap Perubahan Hispatologis pada Tiap Kelompok Perlakuan	53
4.1.4 Hasil Gambaran Histologis Epidermis Tanpa dan Setelah Diinduksi TPA.....	56
4.2 Pembahasan	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1 Kesimpulan.....	67
5.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	75

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Xanthones yang diisolasi dari kulit buah <i>Garciana mangostana</i> .	20
Tabel 2.	Formula Krim yang mengandung Ekstrak Kulit Manggis dalam berbagai konsentrasi (F1,F2, dan F3) dan Basis Krim	35
Tabel 3.	Skor gambaran hispatologi	37
Tabel 4.	Kriteria gambaran hispatologi	37
Tabel 5.	Efek terhadap infiltrasi netrofil oleh GM pada mencit yang diinduksi TPA.....	46
Tabel 6.	Efek terhadap ketebalan epidermis oleh GM pada mencit yang diinduksi TPA.....	48
Tabel 7.	Efek terhadap edema oleh GM pada mencit yang diinduksi TPA	51
Tabel 8.	Efek terhadap permeabilitas vaskular oleh GM pada mencit yang diinduksi TPA.....	52
Tabel 9.	Uji Perbandingan pada infiltrasi netrofil	53
Tabel 10.	Uji Perbandingan pada ketebalan epidermis	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Tahapan reaksi inflamasi.....	9
Gambar 2.	Neutrofil dan makrofag mengatur respon inflamasi.....	10
Gambar 3.	Proses utama pada inflamasi akut dan resolusi	11
Gambar 4.	Efek lokal sel mast pada permeabilitas vaskular selama peradangan akut.....	12
Gambar 5.	Struktur <i>Tetradecanoyl Phorbol-13-Acetate</i>	14
Gambar 6.	Struktur kimia mangostana	19
Gambar 7.	Aktivitas <i>xanthones</i> memblokir inflamasi	21
Gambar 8.	Kerangka Teori Penelitian	25
Gambar 9.	Kerangka Konsep Penelitian	26
Gambar 10.	Alur Penelitian	39
Gambar 11.	Grafik infiltrasi netrofil pada seluruh kelompok perlakuan	47
Gambar 12.	Grafik ketebalan epidermis pada seluruh kelompok perlakuan.....	50
Gambar 13.	Gambar histologis epidermis, (a) epidermis tipis (kelompok tanpa perlakuan), dan (b) epidermis mengalami penebalan (kelompok TPA)	56

DAFTAR SINGKATAN

GM	: <i>Garcinia mangostana</i>
TPA	: <i>Tetradecanoylphorbol acetate, tetradecanoyl phorbol acetate,</i>
PMA	: <i>Phorbol 12-miristat 13-asetat</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor-α</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear leukocyte</i>
sel NK	: <i>Natural killer cells</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase-9</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
M-CSF	: <i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
NET	: <i>Neutrophil extracellular traps</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear neutrophils</i>
DLN	: <i>Doxorubicin "loaded" neutrophils</i>
EC	: <i>Endothelial cells</i>
WPB	: <i>Weibel-Palade bodies</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
5-LOX	: <i>5-lipoxygenase</i>
LTB4	: <i>Leukotriene B4</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
cAMP	: <i>Cyclase cyclic adenosine monophosphate</i>
cGMP	: <i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
TSP0	: <i>18-kDa translocator protein</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kulit adalah organ terbesar tubuh dan penting dalam melindungi makhluk hidup dari lingkungan luar. Kulit mempunyai fungsi sebagai *barrier* dari trauma fisik, kimia, dan juga sebagai organ imun kompeten yang dapat menimbulkan respon imun bawaan dan adaptif. Jika individu mendapatkan rangsangan dari luar seperti patogen asing, radiasi ultraviolet, dan iritan kimiawi, maka sel imun bawaan seperti granulosit, fagosit mononuklear, *natural killer cell*, dan keratinosit akan membentuk berbagai jenis respon termasuk (1) pelepasan berbagai agen antimikroba; (2) menginduksi mediator proinflamasi seperti sitokin, kemokin, neuropeptida, dan eikosanoid; dan (3) inisiasi dan modulasi respon imun adaptif.(Modlin *et al.*, 2012; Xie *et al.*, 2015)

Inflamasi akut adalah suatu respon imun awal yang bertujuan menjaga homeostatis jaringan terhadap berbagai trauma atau infeksi dengan menghilangkan patogen potensial.(Loynes *et al.*, 2018) Inflamasi dijabarkan pertama kali di Romawi oleh dr. Celsus 2000 tahun yang lalu yang menjelaskan tentang reaksi lokal terhadap trauma pada jaringan yang diketahui sebagai *cardinal sign* berupa rubor (kemerahan), calor (peningkatan panas), tumor (bengkak), dolor (nyeri). Seabad kemudian dr. Galen dari Yunani menambahkan *functio laesa* (kehilangan fungsi).(Wahid dan Miskad, 2016)

Proses inflamasi pada kulit manusia terbentuk karena adanya suatu reaksi jaringan yang mengirimkan mediator-mediator pertahanan sel inang dan protein dalam darah menuju lokasi terjadinya infeksi dan kerusakan jaringan.(Abbas *et al.*, 2015) Dalam bidang keilmuan patologi, reaksi inflamasi melibatkan vasodilatasi vaskular dan permeabilitas kapiler yang meningkat sehingga banyak sel-sel imun yang dapat keluar dan menuju ke jaringan yang memerlukan.(Wahid dan Miskad, 2016)

TPA dikenal sebagai *tetradecanoylphorbol acetate*, *tetradecanoyl phorbol acetate*, atau *phorbol 12-miristat 13-asetat (PMA)* merupakan suatu agen inflamasi yang dapat menyebabkan peradangan kulit dan respon hiperproliferatif.(Abdul Quaiyoom Khan *et al.*, 2012) TPA digunakan untuk menginduksi efek biologis lain dalam konsentrasi rendah seperti efek iritasi kulit yang sering digunakan dalam penelitian biomedis.(Madsen *et al.*, 2016)

Saat ini, terapi untuk mengatasi inflamasi dapat dilakukan dengan obat-obatan baik yang berbahan kimia maupun bahan alami. Seiring berkembangnya ilmu dan teknologi, semakin dikembangkan pula obat-obatan berbahan dasar alami. Genus *Garcinia* adalah keluarga terbesar dari *Clusiaceae* (atau *Guttiferae*) yang memiliki 400 spesies dan didistribusikan secara luas di Asia Tenggara. Beberapa spesies salah satunya *Garcinia mangostana* (GM) memiliki efek antiinflamasi, aktivitas antinosiseptif dan antipiretik.(Dzoyem *et al.*, 2015; Xie *et al.*, 2015; Anwar, Khairuddin Djawad dan Fitri, 2016)

Mokoagow dkk dalam penelitiannya memaparkan efektifitas antiinflamasi dari krim ekstrak kulit manggis yang dioleskan pada kulit mencit yang sebelumnya diinduksi oleh TPA sebanyak satu kali dengan dosis 2 μ l dalam 20ml aseton pada punggung mencit dengan mengamati perubahan histopatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vaskular) memberikan hasil kelompok mencit dengan pemberian topikal krim konsentrasi 20% memberikan efek yang paling baik dimana didapatkan infiltrasi netrofil terendah dari semua kelompok perlakuan. Konsentrasi 10% memberikan hasil pemeriksaan ketebalan epidermis terendah.(Mokoagow, 2020) Sedangkan, pada studi yang dilakukan oleh Komalasari dkk dalam menilai efektifitas antiinflamasi pemberian krim ekstrak kulit manggis dengan melihat kadar TNF- α menggunakan konsentrasi 2,5%, 5%, 10%, dan 20% pada telinga mencit yang diinduksi TPA sebanyak satu kali memperlihatkan bahwa kadar TNF- α ditemukan lebih rendah pada kelompok mencit yang diinduksi TPA dan diberikan krim ekstrak GM dengan konsentrasi 2,5% dibandingkan dengan kelompok kontrol TPA.(Komalasari, 2020).

Kedua penelitian tersebut memberikan hasil yang berbeda terkait konsentrasi terbaik dari penggunaan krim ekstrak kulit GM dari aplikasi ke bagian kulit yang berbeda dari model tikus yang digunakan.

Lokasi kulit yang berbeda pada model hewan menunjukkan adanya perbedaan dalam histologi dan metabolisme epidermis yang menimbulkan

buruknya kompatibilitas hasil penelitian.(Kietzmann, Lubach dan Heeren, 1990) Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa daerah yang ditumbuhi rambut cenderung sembuh lebih cepat daripada yang tidak memiliki folikel rambut. Sel punca folikel rambut berkontribusi pada proses penyembuhan luka secara signifikan, meskipun dalam kondisi normal tidak berpartisipasi dalam homeostasis epitel. Saat luka, sel punca epitel yang berada di folikel rambut bermigrasi ke epidermis untuk membantu re-epitelisasi.(Stojadinovic, Ito dan Tomic-Canic, 2011)

Mencit umumnya digunakan sebagai model penyakit kulit, ada perbedaan yang melekat pada struktur kulit antara mencit dan kulit manusia. Pada kulit manusia, melanosit terletak di lapisan basal epidermis, di mana tempat koneksi dendritik dengan keratinosit sekitarnya. Melanosom ditransfer dari melanosit ke keratinosit, memberikan pigmentasi kulit dan juga perlindungan dari radiasi ultraviolet. Pada kulit mencit, melanosit terletak terutama di dasar folikel rambut yang tertanam di dermis dan hanya ditemukan di epidermis daerah yang tidak berbulu, yaitu telinga, ekor, dan cakar atau di dermal-epidermal junction. pada periode tertentu (misalnya, selama embriogenesis atau postnatal).(Hawkes, Gudjonsson dan Ward, 2017) Sementara itu, infeksi dan respons inflamasi akan mengontrol fungsi imun dan metabolisme melanosit dan dapat berkontribusi pada manifestasi kulit (ruam, hiper atau depigmentasi, epidermolisis, dan lesi mirip psoriasis) sehingga terdapat peran potensial melanosit dalam kekebalan, peradangan dan infeksi

kulit.(Gasque dan Jaffar-Bandjee, 2015) Kondisi tersebut membuat model mencit pada kulit telinga lebih mendekati model kulit manusia kaitannya dengan reaksi inflamasi kulit. Penelitian Mokoagow melakukan penelitian aplikasi topikal ekstrak kulit manggis di punggung mencit yang banyak ditumbuhi rambut yaitu di punggung mencit, penelitian ini berupaya melakukan kajian serupa namun aplikasi dilakukan di telinga mencit yang tidak berbulu dan dianggap mendekati model kulit pada manusia.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini akan dilakukan untuk menilai efikasi ekstrak kulit manggis sebagai antiinflamasi pada kulit yang diinduksi oleh inflamasi yang lebih kuat.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu

1. Apakah terdapat perbedaan hasil pemeriksaan hispatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vascular) pada telinga mencit albino yang diinduksi oleh TPA dan diberikan aplikasi krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* dibandingkan dengan kelompok mencit albino yang hanya diinduksi oleh TPA?
2. Berapakah konsentrasi terbaik di antara 2,5%, 5%, dan 10% krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* yang dapat memberikan perubahan hispatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vascular) pada kelompok mencit albino yang diinduksi oleh TPA?

3. Konsentrasi manakah di antara 2,5%, 5%, dan 10% krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* yang dapat menyerupai efek terapi Hidrokortison asetat 1% pada perubahan hispatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vascular) pada kelompok mencit albino yang diinduksi oleh TPA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai efek krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* dalam mengubah infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vaskular pada inflamasi kulit mencit albino yang diinduksi TPA

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan hispatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vascular) pada telinga mencit albino yang diinduksi oleh TPA dan diberikan aplikasi krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* dibandingkan dengan kelompok mencit albino yang hanya diinduksi oleh TPA.
2. Mengetahui konsentrasi terbaik di antara 2,5%, 5%, dan 10% krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* yang dapat memberikan perubahan hispatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vascular) pada kelompok mencit albino yang diinduksi oleh TPA.

3. Mengetahui konsentrasi di antara 2,5%, 5%, dan 10% krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* yang dapat menyerupai efek terapi Hidrokortison asetat 1% pada perubahan hispatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vascular) pada kelompok mencit albino yang diinduksi oleh TPA

1.4 Hipotesis Penelitian

Infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema dan permeabilitas vaskular pada kulit mencit albino yang diinduksi oleh TPA kemudian diberikan aplikasi krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* lebih rendah dibandingkan dengan kelompok mencit albino yang hanya diinduksi oleh TPA.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan ilmiah baik teoritis dan praktis pada bidang keilmuan Kesehatan Kulit dan Kelamin khususnya dalam penyakit inflamasi kulit.

1.5.2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi alternatif terapi penyakit inflamasi kulit yang bersumber dari bahan alamiah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

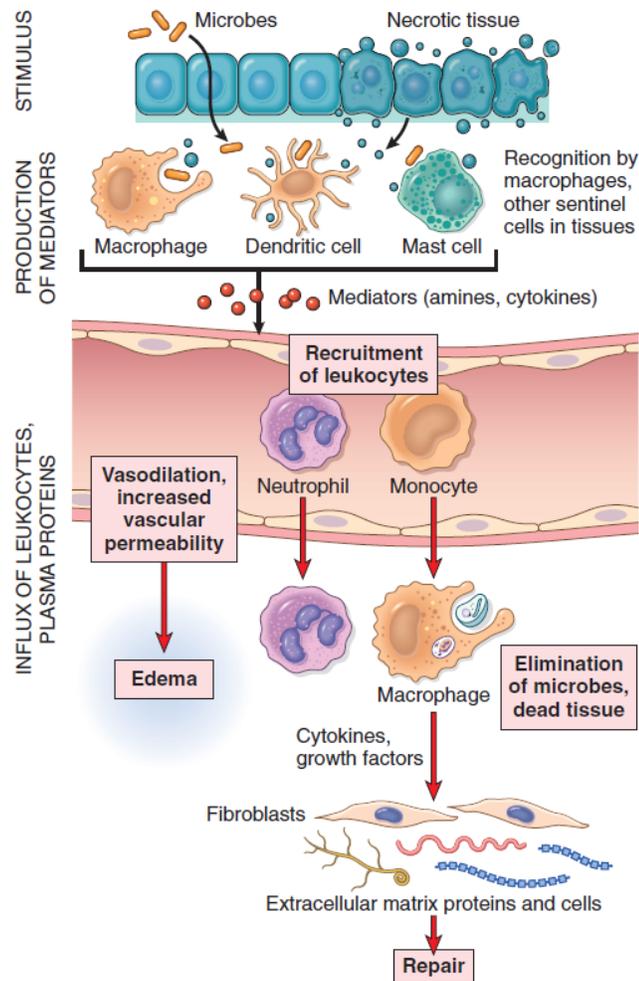
2.1. INFLAMASI KULIT

Kulit memiliki fungsi sebagai penghalang antara tubuh dan lingkungan luar yang membatasi kehilangan air, mencegah masuknya mikroorganisme dan lingkungan yang berpotensi merusak. Kulit juga mempunyai peran sebagai lini pertama respon imun untuk melindungi tubuh. (Pasparakis, Haase dan Nestle, 2014) Jika kulit berhasil diterobos oleh mikroba atau kerusakan jaringan, maka akan mengaktifkan sel-sel imunitas *innate* yang bekerja pada epitel dan subepitel seperti sel dendritik, makrofag jaringan, sel mast, leukosit PMN, sel NK serta berbagai protein pertahanan seperti komplemen. (Wahid dan Miskad, 2016)

Inflamasi merupakan bagian dari mekanisme pertahanan bawaan tubuh terhadap penyebab infeksi atau non-infeksi. Peradangan akut dimulai setelah cedera spesifik yang akan menyebabkan mediator terlarut seperti sitokin, protein fase akut, dan kemokin untuk mendorong migrasi neutrofil dan makrofag ke area peradangan. Sel-sel tersebut merupakan bagian dari kekebalan bawaan alami yang dapat berperan aktif dalam peradangan akut. (Hannoodee dan Nasuruddin, 2021)

Inflamasi terbagi atas inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut merupakan respons imun awal terhadap rangsangan berbahaya.

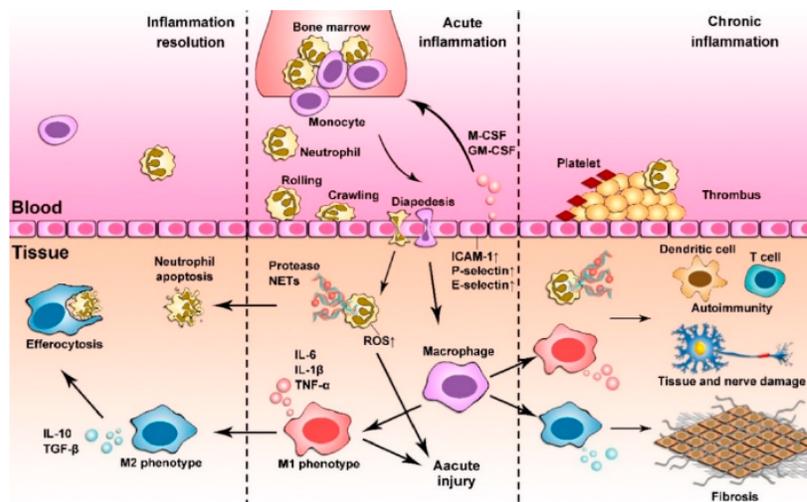
Inflamasi akut pada kulit melibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah jaringan kulit, mengakibatkan akumulasi cairan di tempat yang meradang (edema). Pelepasan molekul mediator seperti oksida nitrat dan prostaglandin juga menimbulkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga memungkinkan migrasi yang efisien dari leukosit, terutama neutrofil, ke situs jaringan yang meradang. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) berperan penting dalam migrasi neutrofil tersebut dengan mendegradasi beberapa komponen seluler utama dari epidermis dan dermis. Selain itu, diketahui bahwa sekresi sitokin seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 oleh keratinosit atau sel antigen-spesifik dapat mempunyai peran kunci dalam memediasi respon inflamasi kulit. Mediator ini digunakan sebagai indikator peradangan kulit dalam penelitian ini. (Wei *et al.*, 2011) Karakteristik utama inflamasi akut yaitu eksudasi cairan dan protein plasma (edema) dan migrasi leukosit (terutama neutrofil). Neutrofil dan sel darah putih motil lainnya bermigrasi atau berpindah dari pembuluh darah ke jaringan perivaskular dan lokasi cedera (implan). Peran utama neutrofil pada inflamasi akut adalah untuk memfagositosis mikroorganisme dan benda asing. Cedera jaringan dan fibrosis biasanya ringan dan sembuh sendiri. (Raghavendra, Varaprasad dan Jayaramudu, 2015)



Gambar 1. Tahapan reaksi inflamasi. (Kumar *et al.*, 2018)

Neutrofil menjadi populasi sel utama selama beberapa hari pertama setelah cedera. Neutrofil ada dalam jumlah besar dan terutama terlibat dalam pencegahan awal infeksi, dengan memfagosit mikroorganisme dan zat asing, dan membersihkan debris yang berhubungan dengan cedera. Neutrofil relatif berumur pendek dan biasanya hancur dan menghilang setelah 24-48 jam. Dalam beberapa hari hingga minggu berikutnya, neutrofil digantikan oleh monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag. Sel-sel ini berumur sangat

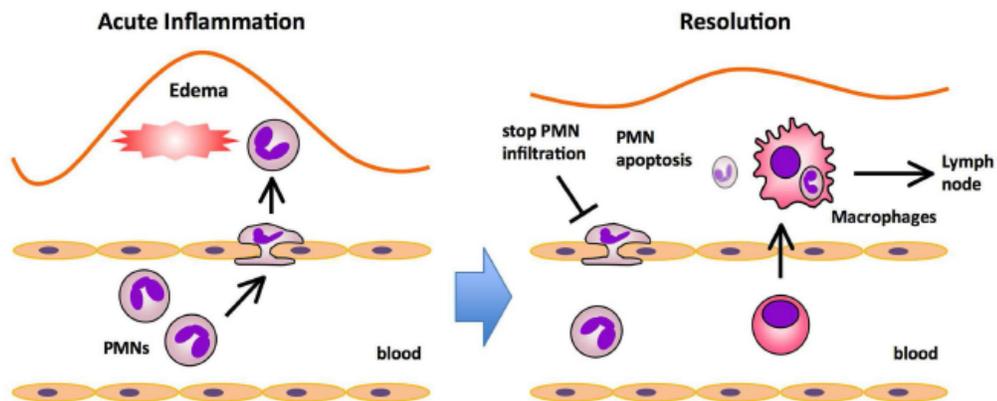
panjang dan dapat bertahan hingga berbulan-bulan. Makrofag memfagositosis mikroorganisme, sekaligus membersihkan sisa-sisa sel jaringan mati dan neutrofil. Peradangan akut biasanya sembuh dalam waktu seminggu, perjalanan yang berkepanjangan mungkin merupakan indikasi infeksi. (Li dan Zreiqat, 2019)



Gambar 2. Neutrofil dan makrofag mengatur respon inflamasi. (Su *et al.*, 2020)

Pada peradangan akut, neutrofil dan monosit dengan cepat dilepaskan dari sumsum tulang dan berpindah ke jaringan yang terinfeksi atau terluka. Proses ini diatur oleh faktor perangsang koloni makrofag (M-CSF) dan faktor perangsang koloni makrofag granulosit (GM-CSF). Monosit berdiferensiasi dalam jaringan menjadi makrofag dan dapat berpolarisasi menjadi fenotipe M1 dan melepaskan faktor pro-inflamasi. Neutrofil yang teraktivasi mengeluarkan neutrofil ekstraseluler traps (NET) dan protease yang juga terlibat dalam fungsi makrofag M1 selama peradangan akut. Pada fase

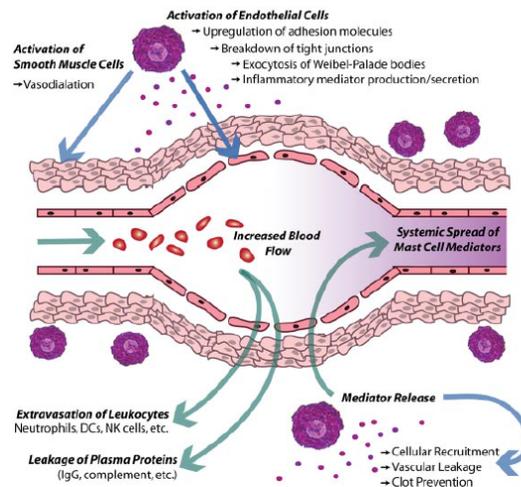
resolusi inflamasi, NET dan protease terdegradasi dan neutrofil menjadi apoptosis, sedangkan makrofag melakukan eferositosis neutrofil dan jaringan mati. Selain itu, ada transisi amakrofag dari M1 ke M2 selama resolusi peradangan. Jika resolusi peradangan akut gagal, aktivasi neutrofil dan makrofag yang persisten memediasi patogenesis berbagai penyakit vaskular. Pada fase inflamasi kronis, neutrofil dan makrofag mengaktifkan dan mengatur trombosit dan imunitas adaptif untuk membentuk fase homeostasis baru yang mengarah pada kerusakan dan remodeling jaringan yang tak terhindarkan.(Su *et al.*, 2020)



Gambar 3. Proses utama pada inflamasi akut dan resolusi.(Isobe, Kato dan Arita, 2012)

Fase inisiasi inflamasi akut ditandai dengan infiltrasi cepat neutrofil inti polimorfo (PMNs) diikuti oleh infiltrasi monosit yang matang menjadi makrofag, dan pembentukan edema sebagai respons terhadap cedera. PMN menyediakan lini pertama pertahanan kekebalan dengan bermigrasi ke tempat cedera dan menetralkan mikroorganisme yang menyerang atau bahan

berbahaya dengan fagositosis. Pada fase resolusi, PMN mengalami apoptosis dan dicerna oleh makrofag yang bermigrasi dengan cepat dari tempat yang meradang ke kelenjar getah bening yang mengering (DLN).(Isobe, Kato dan Arita, 2012)



Gambar 4. Efek lokal sel mast pada permeabilitas vaskular selama peradangan akut. (Kunder, St John dan Abraham, 2011)

Dalam diagram ini, sel mast yang diaktifkan melepaskan mediator inflamasi, yang kemudian menginduksi perubahan di sepanjang endotel vaskular. Beberapa mediator ini secara langsung bekerja pada EC dan sel otot polos untuk meningkatkan vasodilatasi dan kebocoran pembuluh darah. Selain itu, EC vaskular mengatur banyak molekul adhesi dan melepaskan WPB untuk mempromosikan rolling dan ekstravasasi leukosit ke dalam jaringan yang meradang. Secara bersamaan, peningkatan kebocoran vaskular mendorong hilangnya cairan dan protein darah ke dalam jaringan, atau edema. Mediator turunan sel mast tambahan dapat membatasi pembekuan dan respons ini

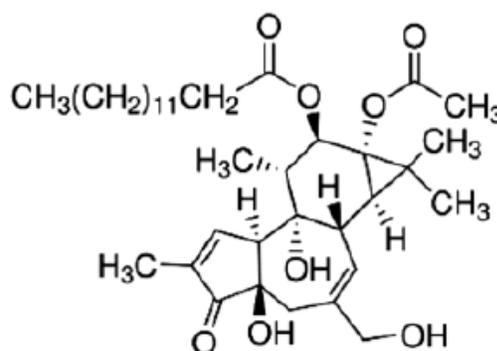
secara kumulatif bertindak untuk meningkatkan aliran vaskular melalui tempat peradangan.(Kunder, St John dan Abraham, 2011)

2.2. GAMBARAN HISTOPATOLOGI INFLAMASI KULIT

Patogen atau jaringan yang rusak dapat memicu sejumlah sel melepaskan mediator berupa histamine, serotonin, PGE2 dan nitrit oxide yang selanjutnya akan menyebabkan pelebaran pembuluh darah, kongesti, dan peningkatan permeabilitas kapiler. Kongesti dapat menyebabkan kenaikan tekanan hidrostatik yang mengakibatkan keluarnya cairan (transudate), permeabilitas kapiler mengakibatkan keluarnya cairan protein plasma (eksudat) serta berpindahnya netrofil dan monosit menuju lokasi pemicu inflamasi (peran kemokin dan kemotaksis). Edema dan aktivasi komplemen dapat berperan juga dalam mengantar netrofil menemukan pemicu inflamasi. Akhirnya terjadi proses eliminasi pemicu inflamasi oleh netrofil dan makrofag.(Wahid dan Miskad, 2016) Semua gambaran proses inflamasi ini yang dapat dilihat secara histopatologi, dimana salah satu tanda adalah peningkatan ketebalan epidermis. Parameter ini merupakan salah satu indikator dari proses yang terjadi selama inflamasi, antara lain peningkatan permeabilitas vaskular, edema dan proliferasi keratinosit epidermal.(Lee *et al.*, 2009)

2.3. 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE

12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) disebut juga *Phorbol ester*, *tetradecanoylphorbol acetate*, *tetradecanoyl phorbol acetate*, dan *phorbol 12-miristat 13-asetat (PMA)* merupakan obat bermolekul kecil, mengaktifkan transduksi sinyal enzim protein kinase C (PKC) yang langsung mengikat ke domain C1. Tigliane merupakan struktur *phorbol ester* tergantung pada *tetracyclic* kerangka karbon diterpene. Tigliane adalah bagian alkohol mendasar dalam phorbol ester dan terdiri dari empat cincin yang disebut sebagai A, B, C, dan D. Hidroksilasi struktur dasar pada posisi yang berbeda dan kemudian berikatan dengan ester ke berbagai moieties asam menghasilkan pembentukan varietas besar senyawa ester phorbol. TPA merupakan ester phorbol yang berikatan dengan tigliane pada posisi cincin 12 dan 13. (Madsen *et al.*, 2016)



Gambar 5. Struktur *Tetradecanoyl Phorbol-13-Acetate*. (Huang *et al.*, 2015)

TPA merupakan senyawa yang menginisiasi dermatitis kontak iritan yang berkaitan dengan sel Langerhans dan sel inflamasi dendritik epidermis.

Sel imun yang berhubungan dengan dermatitis kontak menghasilkan inducer inflamasi seperti sitokin inflamasi dan eikosanoid, dan kemudian inducer inflamasi memulai inflamasi akut dengan merekrut berbagai sel imun seperti makrofag, monosit, dan sel mast di jaringan normal sekitarnya.(You *et al.*, 2019). TPA dapat merangsang peradangan akut dan kronis.(Wei *et al.*, 2011) TPA secara dramatis meningkatkan sintesis DNA epidermal dan proliferasi sel, menghasilkan hiperplasia yang bertahan lama. Edema yang disebabkan oleh TPA dapat dikurangi dengan penghambatan enzim siklooksigenase (COX) dan 5-lipooksigenase (5-LOX), dan penyumbatan reseptor LTB₄. Selain itu, protein kinase C (PCK) dan kelompok enzim seperti protein kinase teraktivasi mitogen (MAPKs) dan fosfolipase A₂ dapat terlibat.(Bustos-Salgado *et al.*, 2020)

Peradangan kulit yang diinduksi TPA adalah model yang banyak digunakan untuk mempelajari efek anti-inflamasi dari obat-obatan alami dan yang disintesis secara kimia. Tingkat sitokin inflamasi yang tinggi dan spesies oksigen reaktif diusulkan untuk berkontribusi pada mekanisme patofisiologis yang terkait dengan peradangan kulit yang diinduksi TPA. Penyelidikan lebih lanjut pada biopsi telinga yang diwarnai hemaktosilin dan eosin dari hewan yang diinduksi TPA menunjukkan peningkatan substansial dalam ketebalan telinga dengan indikasi yang jelas dari edema, hiperplasia epidermal, dan infiltrasi neutrofil yang cukup besar di dermis yang terkait dengan gangguan pada jaringan ikat.(Chandrakanthan *et al.*, 2020) TPA diketahui menginduksi inflamasi dengan mengaktifkan berbagai sitokin proinflamasi dan infiltrasi

leukosit dan makrofag yang digunakan sebagai penanda inflamasi.(Stanley *et al.*, 1991; Casale *et al.*, 1997; Abdul Q Khan *et al.*, 2012; Khan dan *et al.*, 2013; Madsen *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2017)

Chang dkk menunjukkan aplikasi TPA 20 µg dalam aseton pada telinga mencit setiap 24 jam selama 4 hari berturut-turut secara signifikan dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi termasuk TNF-α dibandingkan pada kelompok perlakuan.(Chang *et al.*, 2019) Sedangkan Stanley dkk (1991) melaporkan penelitian dengan pengaplikasian TPA topikal dosis 10 µl pada telinga tikus dapat memicu inflamasi. Respon edema tercapai dalam waktu 6 jam, sedangkan infiltrasi netrofil dicapai pada 24 jam setelah aplikasi TPA. TPA dioleskan pada permukaan dalam dan luar telinga tikus dengan mikropipet dipagi hari. Aplikasi TPA dilakukan pada hari 0,2,4,7 dan 9. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa pada hari ke 11 ketebalan epidermis relatif tetap meningkat yang menjadi parameter lambatnya proses regresi spontan. Berat telinga mengalami kenaikan setelah aplikasi TPA ketiga dan 3 hari sesudah aplikasi TPA terakhir ditemukan kontrol 175%. Pada hari ke 5 setelah aplikasi TPA terakhir, berat telinga menjadi 157% kontrol. Pada penelitian hiperplasia epidermis dipercaya berhubungan dengan stimulasi produksi prostaglandin E2.(Stanley *et al.*, 1991)

Lee Sun Hwa, dkk (2012) memaparkan studi dengan menginduksi inflamasi pada kulit mencit jantan berusia 6-8 minggu menggunakan TPA (1,0 µg) dilarutkan dalam 20 µl aseton diaplikasikan pada bagian dalam dan luar

permukaan telinga tikus setiap hari selama 3 hari selama 1 jam. Biopsi telinga dilakukan setelah 3 hari dan didapatkan hasil peningkatan sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6.(Lee *et al.*, 2012)

Park HS, dkk (2016) melaporkan penelitian yang sama, yaitu menginduksi inflamasi pada kulit mencit dengan mengaplikasi topikal 3 μ g TPA dalam aseton ke permukaan dalam dan luar telinga. Didapatkan perubahan ketebalan dan berat *punch* kulit telinga yang diukur menggunakan *gauge caliper* dan dilaporkan dalam skala mikro setelah 24 jam induksi TPA.(Park *et al.*, 2016)

Do Yeon Lee dkk (2009) memaparkan studi dalam menilai efek antiinflamasi akut dan kronik kulit dari ekstrak *chrysanthemum indicum* yang diinduksi oleh TPA dengan dosis 2.5 μ g telinga dalam aseton 20 μ g untuk inflamasi akut, sedangkan untuk inflamasi kronik menggunakan 2.5 μ g telinga selama 6 kali pada bagian dalam dan luar telinga bergantian hari.(Lee *et al.*, 2009)

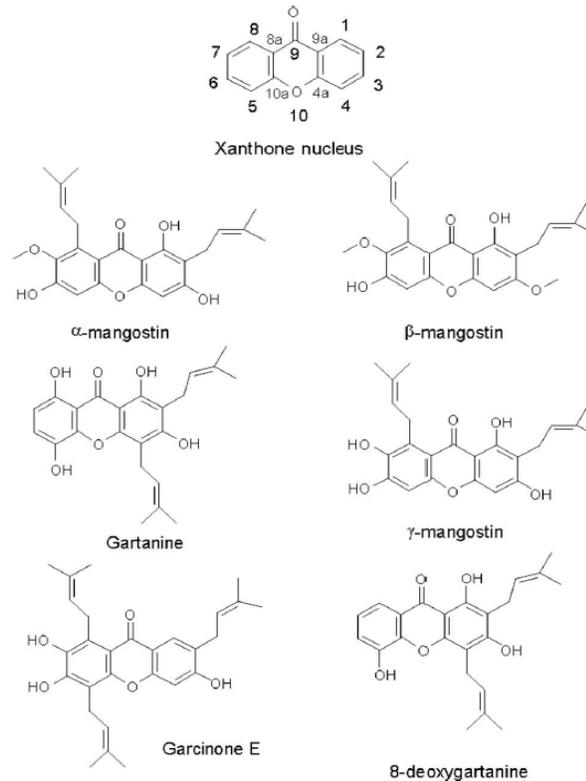
2.4. EKSTRAK KULIT GARCIANA MANGOSTANA

Garcinia mangostana linn merupakan nama ilmiah manggis adalah pohon tropis termasuk dalam famili *Clusiaceae* yang telah dibudidayakan sebagai makanan buah di Asia Tenggara. Dijuluki sebagai “*Queen of fruits*”, manggis terdiri dari buah berwarna putih dibagi dalam septa, dilapisi kulit ungu gelap. Manggis memiliki tahapan pematangan yang ditandai dengan perubahan warna kulitnya. Buah mentah berubah warna dari hijau berangsur

akan menjadi gelap saat proses pematangan berlangsung. Pohon *Garcinia mangostana* tumbuh sangat lambat dan tegak berbentuk seperti mahkota piramidal. Pohonnya dapat tumbuh mencapai ketinggian antara 20 sampai 82 kaki (6-25 m), berwarna coklat tua hampir berwarna kehitaman dan kulit bagian dalam mengandung banyak getah kuning, kenyal dan pahit. Daunnya berwarna hijau bertangkai pendek. Secara tradisional, kulit dan biji *Garcinia mangostana* telah digunakan sebagai obat untuk infeksi pencernaan dan traktus urinarius, dan sebagai anti-skorbutik, laksatif dan agen anti demam. Secara modern, manggis dipercaya dapat mengobati gejala penyakit yang berhubungan dengan infeksi seperti peradangan, diare, nyeri perut, demam, jerawat, alergi makanan dan nyeri sendi.(Maione *et al.*, 2015; Ovalle-magallanes, Eugenio-pérez dan Pedraza-chaverri, 2017)

Kulit manggis dilaporkan mengandung komponen-komponen bioaktif yang mempunyai potensi sebagai agen terapi seperti xanthones, tannins, flavonoids, saponin, quinine dan komponen bioaktif lainnya. Komponen ini memiliki efek biologis sebagai antioksidan, antimikroba dan antiinflamasi.(Suttirak dan Manurakchinakorn, 2014; Anwar, Khairuddin Djawad dan Fitri, 2016) Flavonoid adalah senyawa alami yang dapat menangkal radikal bebas.(Pothitirat dan Traidej, 2009) Selain itu, terdapat Tannins yang merupakan derivat komponen polifenolik yang terkandung pada ekstrak kulit manggis. Tannins terdiri dari dua tipe yaitu *condensed tannins* dan *hydrolyzed tannins* yang dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan HIV dan

virus herpes simpleks, aktivitas antimikroba dan menstabilkan proinflamasi dengan mencegah kanker.(Puteri *et al.*, 2020)



Gambar 6. Struktur kimia mangostana(Pedraza-chaverri *et al.*, 2008)

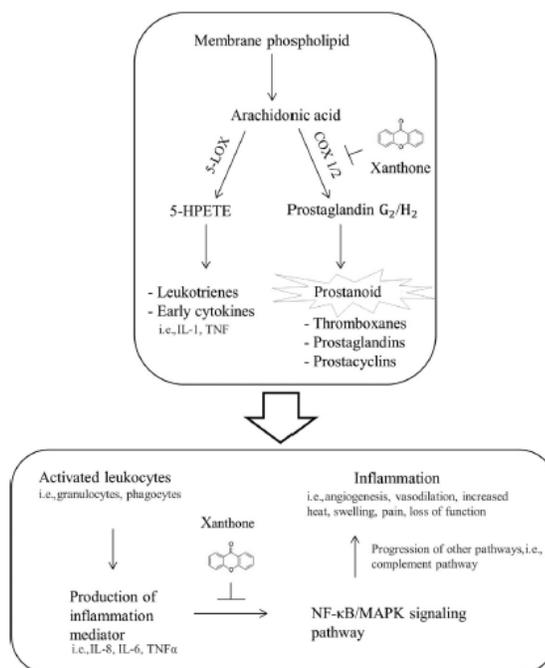
Ada juga Xanthone sebagai komponen mayor yang merupakan senyawa hidrofobik, tersusun atas sistem cincin trisiklik aromatik yang memiliki berbagai campuran isoprenil, hidroksil, dan substitusi metoksi. Kandungan Xanthones terbanyak adalah α -mangostin dan γ -mangostin yang telah dilaporkan paling berperan dalam pengobatan. Senyawa xanthone lainnya seperti β -mangostin, gartanin, 8-deoxygartanin, garcinones A, B, C, D and E, mangostinone, 9-hydroxycalabaxanthone dan isomangostin secara konsisten memperlihatkan

bahwa xanthone memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antiproliferatif, proapoptotic, dan anti kanker.(Gutierrez-Orozco *et al.*, 2013)
 Terdapat 50 xanthenes yang diisolasi dari kulit buah manggis. Pertama ditemukan pada tahun 1855 dikenal sebagai mangostin (setelah itu dinamakan α -mangostin).(Pedraza-chaverri *et al.*, 2008)

Tabel 1. Xanthenes yang diisolasi dari kulit buah *Garciana mangostana*

Xanthone	References
α -Mangostin	Schmid (1855), Yates and Stout (1958) and Stout and Krahn (1968)
β -Mangostin	Dragendorff (1930), Yates and Bhat (1968) and Mahabusarakam et al. (1987)
γ -Mangostin	Jefferson et al. (1970), Mahabusarakam et al. (1987) and Jinsart et al. (1992)
Mangostanol	Chairungrilerd (1996a), Suksamrarn et al. (2002, 2003) and Huang et al. (2001)
Mangostenol	Suksamrarn et al. (2002, 2003)
1-Isomangostin	Mahabusarakam et al. (1987) and Jung et al. (2006)
1-Isomangostin hydrate	Mahabusarakam et al. (1987)
3-Isomangostin	Huang et al. (2001) and Mahabusarakam et al. (1987)
3-Isomangostin hydrate	Mahabusarakam et al. (1987)
1,6-Dihydroxy-7-methoxy-8-isoprenyl-6',6'-dimethylpyrano(2',3':3,2)xanthone (compound 7)	Suksamrarn et al. (2003)
Toxyloxanthone A (trapezifolixanthone)	Suksamrarn et al. (2002, 2003)
Calabaxanthone*	Mahabusarakam et al. (1987) and Sen et al. (1980a)
Demethylcalabaxanthone	Mahabusarakam et al. (1987) and Suksamrarn et al. (2003)
Caloxanthone A	Iinuma et al. (1996)
Macluraxanthone	Iinuma et al. (1996)
1,7-dihydroxyxanthone	Iinuma et al. (1996)
Euxanthone	Gopalakrishnan et al. (1997)
Cudraxanthone	Jung et al. (2006)
8-hydroxycudraxanthone G	Jung et al. (2006)
Esmeaxanthone A	Jung et al. (2006)
BR-xanthone A	Balasubramanian and Rajagopalan (1988)
BR-xanthone B	Balasubramanian and Rajagopalan (1988)
Mangostanin	Suksamrarn et al. (2003)
Mangostenone A	Suksamrarn et al. (2002, 2003)
Mangostenone B	Suksamrarn et al. (2002)
Mangostinone	Asai et al. (1995), Suksamrarn et al. (2002, 2003) and Matsumoto et al. (2003)
Gartanin	Govindachari et al. (1971), Mahabusarakam et al. (1987) and Asai et al. (1995)
8-Deoxygartanin	Gopalakrishnan et al. (1997), Govindachari et al. (1971) and Huang et al. (2001)
Garcinone A	Sen et al. (1980b, 1982).
Garcinone B	Sen et al. (1980b, 1982), Huang et al. (2001) and Suksamrarn et al. (2002, 2003)
Garcinone C	Sen et al. (1980b, 1982)
Garcinone D	Sen et al. (1986), Gopalakrishnan et al. (1997) and Huang et al. (2001)
Garcinone E	Dutta et al. (1987), Sakai et al. (1993) and Asai et al. (1995)
Garcimangosone A	Huang et al. (2001)
Garcimangosone B	Jung et al. (2006) and Huang et al. (2001)
Garcimangosone C	Huang et al. (2001)
Garcimangosone D	Huang et al. (2001)
Tovophyllin A	Huang et al. (2001), Ho et al. (2002) and Jung et al. (2006)
Tovophyllin B	Huang et al. (2001) and Suksamrarn et al. (2002, 2003)
1,5-dihydroxy-2-isoprenyl-3-methoxyxanthone	Asai et al. (1995), Iinuma et al. (1996) and Huang et al. (2001)
Mangostingone [7-methoxy-2-(3-isoprenyl)-8-(3-methyl-2-oxo-3-butenyl)-1,3,6-trihydroxyxanthone	Jung et al. (2006)
5,9-Dihydroxy-2,2-dimethyl-8-methoxy-7-isoprenyl-2H,6H-pyrano [3,2-b] xanthen-6-one	Sen et al. (1980b), Huang et al. (2001) and Chairungrilerd (1996a)
2-(γ,γ -Dimethylallyl)-1,7-dihydroxy-3-methoxyxanthone	Mahabusarakam et al. (1987)
2,8-Bis(γ,γ -dimethylallyl)-1,3,7-trihydroxyxanthone	Mahabusarakam et al. (1987)
1,3,7-Trihydroxy-2,8-di-(3-methylbut-2-enyl) xanthone	Mahabusarakam et al. (1987)
1,7-Dihydroxy-2-isoprenyl-3-methoxyxanthone	Asai et al. (1995), Iinuma et al. (1996) and Huang et al. (2001)
2,7-Diisoprenyl-1,3,8-trihydroxy 4-methylxanthone	Gopalakrishnan and Balaganesan (2000)
2,8-Diisoprenyl-7-carboxy-1,3 dihydroxyxanthone	Gopalakrishnan and Balaganesan (2000)
2-isoprenyl-1,7-dihydroxy-3 methoxyxanthone	Matsumoto et al. (2003)
1,3,6,7-Tetrahydroxy-8-(3 methyl-2-butenyl)-9H-xanthon-9-one	Huang et al. (2001)

Mekanisme kerja *Garciana mangostana* terhadap inflamasi akut adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) di jalur *arachidonic acid* yang mengakibatkan tanda-tanda peradangan. Target lain penghambatan inflamasi oleh xanthenes adalah pada kaskade pensinyalan NF- κ B. Penghambatan ini disebabkan oleh adanya *cyclase cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dalam sel endotel pembuluh darah yang tidak diaktifkan oleh karena tidak ada produksi prostanoid. Sehingga reaksi inflamasi dapat dihambat. Adapun pada sebuah studi yang menyatakan bahwa komponen mangosteen sama dengan nonsteroidal anti-inflammatory drugs yaitu suatu agen antiinflamasi yang menargetkan enzim COX.(Marzaimi dan Aizat, 2019)



Gambar 7. Aktivitas *xanthenes* memblok inflamasi.(Marzaimi dan Aizat, 2019)

Anwar, dkk (2016) memaparkan bahwa konsentrasi ekstrak kulit buah manggis 50% (2 mg / g berat tikus) mengurangi jumlah angiogenesis, yang merupakan penanda peradangan, di kulit mencit yang terpapar UVB.(Anwar, Khairuddin Djawad dan Fitri, 2016) Mokoagow, dkk (2020) melaporkan aplikasi topikal krim ekstrak kulit GM dengan konsentrasi mulai dari 2.5%, 5%, 10%, dan 20% dapat menghambat reaksi inflamasi yang diinduksi TPA di kulit mencit. Efek antiinflamasi topikal GM krim ekstrak kulit terbukti dengan penurunan infiltrasi neutrofil dan ketebalan epidermis. Diperbandingan, edema dan peningkatan vascular permeabilitas tidak berubah. Kelompok yang diperlakukan dengan pemberian topikal dari 20% krim ekstrak kulit GM menunjukkan efek paling signifikan pada infiltrasi neutrofil. Sedangkan konsentrasi 10% memberikan efek anti-inflamasi, seperti yang ditunjukkan oleh yang terendah ketebalan epidermis dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa krim ekstrak kulit GM dapat dikembangkan sebagai pengobatan topikal alternatif untuk penyakit kulit inflamasi.(Mokoagow, 2020)

Pada studi yang dilakukan oleh Komalasari dkk dalam menilai efek antiinflamasi pemberian ekstrak kulit manggis topikal dengan melihat kadar TNF- α menggunakan konsentrasi 2,5%, 5%, 10%, dan 20% pada mencit yang diinduksi TPA memperlihatkan bahwa kadar TNF- α ditemukan lebih rendah pada kelompok mencit yang diinduksi TPA dan diberikan krim ekstrak GM

dengan konsentrasi 2,5% dibandingkan dengan kelompok control TPA.(D. N. Komalasari, 2020)

Ratchadawan Aukkanimart, dkk (2015) meneliti efek antiinflamasi *Garcinia mangostana* pada hamster yang menderita opisthorchiasis. Berdasarkan dari hasil pemeriksaan menggunakan *thin-layer chromatography* menunjukkan level yang tinggi dari α -mangostin dari ekstrak GM yang menyebabkan penurunan sel inflamasi dari infeksi *O.Viverrini*, dinilai berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada duktus bilier hepatic mencit hari ke 45 setelah terjadi inflamasi.(Aukkanimart *et al.*, 2015)

Catorce Miryam, dkk (2015) memaparkan bahwa α -mangostin dapat menurunkan interleukin-6, COX-2, dan *18-kDa translocator protein (TSPO)* dengan neuroinflamasi perifer pada otak hewan coba.(Catorce *et al.*, 2016)

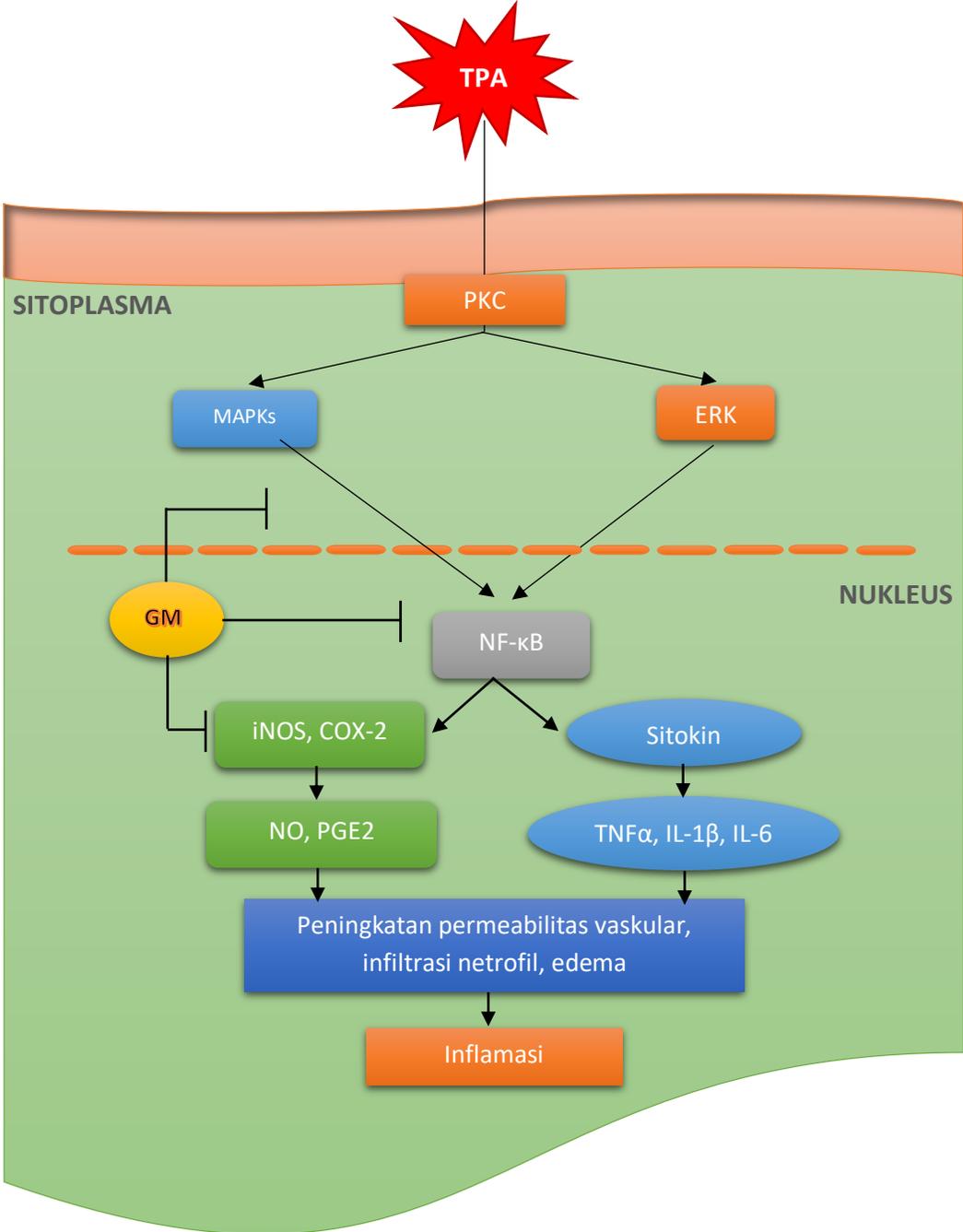
Ibrahim, dkk (2016) memaparkan efek yang signifikan dari α -mangostin dalam menghambat proses produksi dan sitotoksitas lipopolisakarida pada tikus yang terstimulasi leukemia monocyte macrophage cell line (RAW 264,7 sel). Pada 3 hingga 25 μ M α -mangostin, jumlah produksi NO diukur secara kontinyu dan nilai IC50 adalah 12,4. Produksi PGE2 yang diaktifkan lipopolisakarida dalam sel RAW 264.7 juga signifikan direduksi oleh α -mangostin, dengan nilai IC50 11,08 μ M. Konsentrasi α -mangostin ditemukan dapat mengurangi induksi iNOS. 1 μ g / mL lipopolisakarida digunakan untuk mengaktifkan sel RAW 264,7 selama 12 jam, aktivitas iNOS pada makrofag yang diaktifkasi terhambat setelah pengobatan dengan 5 μ g / mL α -mangostin dalam 24 jam. Edema yang

diinduksi karagenan pada tikus digunakan untuk mengevaluasi efek anti-inflamasi dari α -mangostin, dimana menunjukkan penghambatan kuat pada 3 jam setelah pengobatan.(Ibrahim *et al.*, 2016; Widowati *et al.*, 2016)

Wahyu Widowati, dkk (2016) memaparkan bahwa ekstrak kulit manggis *Garciana mangostana*, α -mangostin, dan γ -mangostin memiliki potensial antiinflamasi dalam proses penghambatan COX-2, IL-6, IL-1 β dan NO. Penelitian ini dilakukan melalui sel makrofag murine yang diberikan ekstrak kulit *Garciana mangostana*.(Widowati *et al.*, 2016)

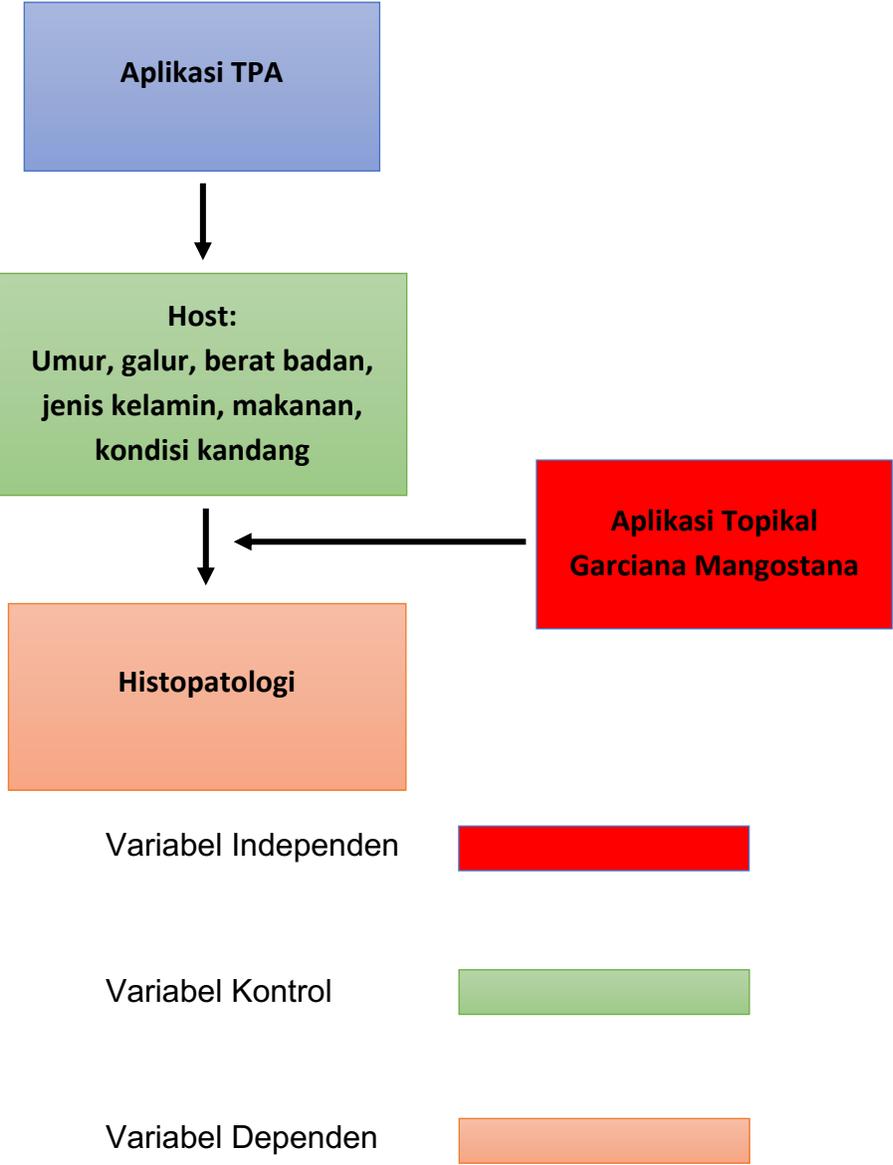
Wei dkk menjelaskan efek immunosupresan dan anti-inflamasi dari isogarcinol mempunyai potensi yang dapat bermanfaat sebagai terapi psoriasis, artritis, dan lupus eritematous sistemik. Isogarcinol dapat mereduksi kadar serum IL-1 β , TNF- α , IL-6, dan IL-17 serta menghambat ekspresi NF κ B pada sel Jurkat mencit.(Wei *et al.*, 2011)

2.5. KERANGKA TEORI



Gambar 8. Kerangka Teori Penelitian

2.6. KERANGKA KONSEP



Gambar 9. Kerangka Konsep Penelitian