

DAFTAR PUSTAKA

AIZAT, W. M., AHMAD-H SHIM, F. H. & J F R, S. N. S. 2019. Valorization of mangosteen, "The Queen of Fruits," and new advances in postharvest and in food and engineering applications: A review. *Journal of advanced research*.

AKAO, Y., NAKAGAWA, Y., IINUMA, M. & NOZAWA, Y. 2008. Anti-cancer effects of xanthenes from pericarps of mangosteen. *Int J Mol Sci*, 9, 355-70.

BUCKMAN, S., GRESHAM, A., HALE, P., HRUZA, G., ANAST, J., MASFERRER, J. & PENTLAND, A. P. 1998. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis*, 19, 723-729.

CHAVERRI, J. P., RODRIGUEZ, N. C., IBARRA, M. O. & ROJAS, J. M. P. 2019. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*).

CHEN, G., LI, Y., W NG, W. & DENG, L. 2018. Bioactivity and pharmacological Properties of α - mangostin from the mangosteen fruit: A review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 28, 415-427.

DEL BINO, S. & BERNERD, F. 2013. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. *British Journal of Dermatology*, 169, 33-40.

DORNELLES, S., GOLDIM, J. & CESTARL, T. 2004. Determination of the Minimal Erythema Dose and Colorimetric Measurements as Indicators of Skin Sensitivity to UV-B Radiation. *Photochemistry and Photobiology*, 79, 540-544.

JUNG, H. A., SU, B. N., KELLER, W. J., MEHTA, R. G. & KINGHORN, A. D. 2006. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric Food Chem*, 54, 2077-82.

MARZAIMI, I. N. & AIZAT, W. M. 2019. Current review on mangosteen usages in antiinflammation and other related disorders. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*. Elsevier.

MARWAHA, V., CHEN, Y.-H., HELMS, E., ARAD, S., INOUE, H., BORD, E., KISHORE, R., DER SARKISSIAN, R., GILCHREST, B. A. & GOUKASSIAN, D. A. 2005. T-oligo treatment decreases constitutive and UVB-induced COX-2 levels through p53-and NFκB-dependent repression of the COX-2 promoter. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 32379-32388.

PEDRAZA-CHAVERRI, J., CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, N., OROZCO-IBARRA, M. & PÉREZ-ROJAS, J. M. 2008. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food and chemical toxicology*, 46, 3227-3239

SHAN, Y. & ZHANG, W. 2010. Preparative separation of major xanthenes from mangosteen pericarp using high-performance centrifugal partition chromatography. *J Sep Sci*, 33, 1274-8.

SINGH, M., NAGORI, B., SHAW, N., TIWARI, M. & JHANWAR, B. 2013. Topical gel: a homogenous preparation. *International Journal OfPharmaceutical Research And Bio-Science*, 424-437.

WALSH, L. J. 1995b. Ultraviolet B irradiation of skin induces mast cell degranulation and release of tumour necrosis factor- α . *Immunology and Cell Biology*, 73, 226-233.

WIDYANATI, P., JUFRI, M. & ELYA, B. 2014. Formulation and penetration study of liposome gel xanthone of extract mangosteen pericarp (*Garcinia mangostana* L.). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 27, 1-6.

LINDSAY, R., FAHAD,A., HENRY,W, L. & ILTEFAT, H. 2013. Effect of ultraviolet radiation, visible light, and infrared rediation on erythema and pigmentation: a review. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 12, 54.

ARIF, N. J., YAHYA, A., HAMID, M. A., YAAKOB, H. & ZULKIFLI, R. M. 2014. Development of Lightening Cream from Mangosteen Pericarp Extract with Olivoil Emulsifier. *International Proceedings of Economics Development and Research*, 81, 58.

CHEN, G., LI, Y., WANG, W. & DENG, L. 2018. Bioactivity and pharmacological Properties of α -mangostin from the mangosteen fruit: A review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 28, 415-427.

PEDRAZA-CHAVERRI, J., CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, N., OROZCO-IBARRA, M. & PÉREZ-ROJAS, J. M. 2008. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food and chemical toxicology*, 46, 3227-3239.

RASSAMEEMASMAUNG, S., SIRIKULSATHEAN, A., AMORNCHAT, C., MAUNGMINGSOOK, P., ROJANAPANTHU, P. & GRITSANAPHAN, W. 2008. Topical application of *Garcinia mangostana* L. pericarp gel as an adjunct to periodontal treatment. *Complementary therapies in medicine*, 16, 262-267.

ZHOU, S., YOTSUMOTO, H., TIAN, Y. & SAKAMOTO, K. 2021. α -Mangostin suppressed melanogenesis in B16F10 murine melanoma cells

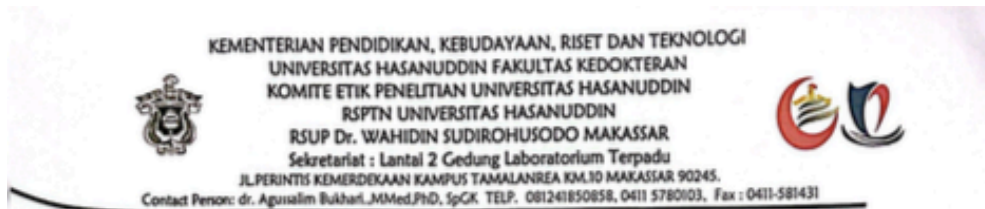
through GSK3 β and ERK signaling pathway. *Biochem Biophys Res*, 26, 100949.

RASSAMEEMASMAUNG, S., SIRIKULSATHEAN, A., AMORNCHAT, C., MAUNGMINGSOOK, P., ROJANAPANTHU, P. & GRITSANAPHAN, W. 2008. Topical application of *Garcinia mangostana* L. pericarp gel as an adjunct to periodontal treatment. *Complementary therapies in medicine*, 16, 262-267.

KASPER, D. L., FAUCI, A. S., HAUSER, S., LONGO, D., JAMESON, J. L. & LOSCALZO, J. 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E* (Vol.1 & Vol.2), McGraw-Hill Education.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik



REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK Nomor : 336/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2022

Tanggal: 8 Juli 2022

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

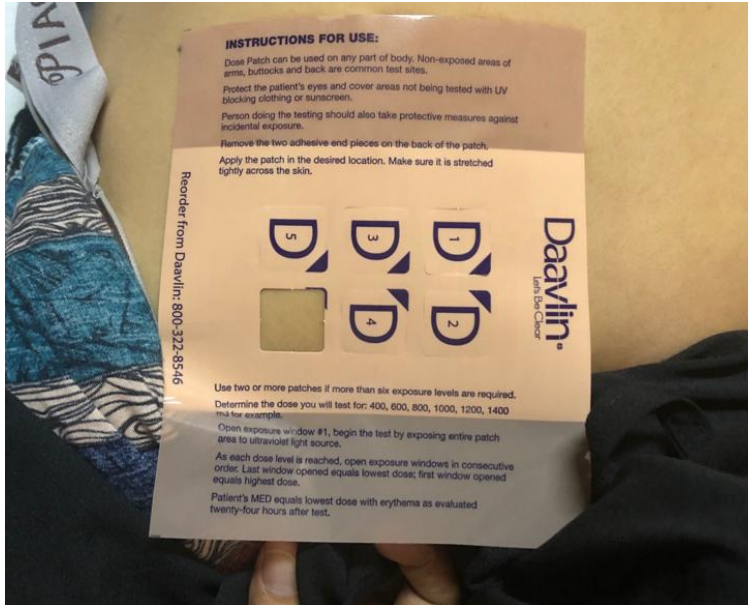
No Protokol	UH22030115	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV	Sponsor	
Judul Peneliti	Efektifitas Gel, Serum dan Krim ekstrak Garcinia Mangostana Sebagai Terapi Eritema dan Hiperpigmentasi Yang Diinduksi Nb-UVB Pada Manusia.		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	27 Juni 2022
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	27 Juni 2022
Tempat Penelitian	RS Universitas Hasanuddin Dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input checked="" type="checkbox"/> Fullboard Tanggal 13 April 2022	Masa Berlaku 8 Juli 2022 sampai 8 Juli 2023	Frekuensi review lanjutan
Ketua KEP Universitas Hasanuddin	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda Tangan	
Sekretaris KEP Universitas Hasanuddin	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda Tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

Lampiran 2. Alat dan Bahan

Daavlin Patch



Mexameter MX-18 (Courage Khazaka, Jerman)



Konica Minolta Chromameter Model CR-400®



NB-UVB 311nm (Dermalight ® 80 (Dr. K. Honle GmbH, Munich, Germany))





Gel ekstrak manggis dengan beberapa konstentrasi



Lampiran 3. Inform Consent

INFORMED CONSENT
PENELITIAN EFEKTIFITAS EKSTRAK GARCINIA MANGOSTANA
SEBAGAI TERAPI ERITEMA DIINDUKSI NB-UVB

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Alamat :

No. Hp :

Umur : tahun

Menyatakan bahwa saya bersedia untuk memenuhi seluruh ketentuan penelitian berdasarkan informasi yang telah saya terima dibawah ini:

Rancangan Penelitian	Penelitian ini menggunakan desain randomized controlled trial untuk menilai efektivitas gel ekstrak Garcinia mangostana sebagai terapi eritema dan hiperpigmentasi pada subjek yang diinduksi NB-UVB.
Tempat dan Waktu Penelitian	Penelitian ini akan dilakukan di Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Agustus 2022.
Kriteria inklusi	<ul style="list-style-type: none">• Subjek yang berusia 20-40 tahun.• Subjek dengan jenis kulit Fitzpatrick tipe IV dan V (berdasarkan ITA – <i>Individual Typology Angle</i>).• Subjek dalam keadaan sehat tanpa tanda-tanda penyakit akut maupun kronis.• Subjek dengan area penelitian (punggung) yang bebas dari kriteria eksklusi berdasarkan pemeriksaan fisik.• Bersedia mengikuti seluruh prosedur penelitian dan jadwal kontrol sesuai instruksi• Subjek menyetujui dan menandatangani lembar persetujuan (<i>informed consent</i>)

<p>Kriteria eksklusi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Subjek memiliki riwayat atopi • Subjek yang memiliki penyakit kulit, warna kulit tidak merata, <i>sunburn</i>, gosong, bekas luka, atau lesi lain di area penelitian. • Subjek memiliki luka terbuka pada area penelitian. • Subjek sedang menggunakan kortikosteroid dan antihistamin topikal dan oral • Subjek sedang hamil atau menyusui. • Subjek memiliki riwayat respons abnormal terhadap sinar matahari atau riwayat gangguan fotosensitifitas atau PMLE (<i>Polymorphic Light Eruption</i>) • Subjek sedang menggunakan obat fotosensitisasi seperti doksisisiklin, tiazid, klorpromazin, tetrasiklin, asam nalidiksat, antimalaria, antimetabolit, sulfonamid, fenotiazin, dan obat imunosupresan. • Subyek memiliki pekerjaan di luar ruangan/ terpapar matahari. • Subjek memiliki riwayat reaksi hipersensitivitas terhadap manggis. • Riwayat penggunaan <i>tanning bed/</i> berjemur dalam 4 minggu terakhir. • Riwayat kanker aktif atau kanker dalam 5 tahun terakhir.
<p>Penentuan MED</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penentuan MED dilakukan pada dua kunjungan pertama. MED setiap individu ditentukan dengan memaparkan kulit pada dosis radiasi UV bertingkat menggunakan alat simulator UVB <i>narrow band</i> (Dermalight 80, Dr. K. Honle GmbH, Munich, Jerman) dengan jarak terfiksasi 3 cm dari permukaan kulit. 2. Pada hari pertama Daavlin MED <i>dose patch</i> (Daavlin company, Ohio, USA) dipasang pada punggung subjek dan semua area lain pada kulit subjek tertutup. Paparan UVB dimulai dari kotak pertama yang dilepaskan pelindungnya, berurutan dengan dosis UVB bertingkat ke kotak berikutnya, dengan kotak terakhir merupakan dosis terendah paparan UVB, sedangkan kotak pertama dosis tertinggi paparan UVB.

	<p>3. Pada hari kedua subjek kembali 24 jam setelah paparan untuk dilakukan penilaian MED. Dosis terendah yang menghasilkan eritema merata pada area penelitian setelah paparan UVB dalam 24 jam dianggap sebagai MED.</p>
<p>Penilaian Chromameter</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seorang subyek membutuhkan total enam kali kunjungan dengan penentuan MED dilakukan pada dua kunjungan pertama, yang telah dijelaskan di atas. Sebelumnya wajib dilakukan uji coba kemungkinan terjadinya eritema oleh krim ekstrak kulit manggis 5%, 10%, 20%, dan base krim tanpa adanya radiasi UVB. Uji coba ini dilakukan dengan cara mengoleskan krim ekstrak kulit manggis pada daerah punggung (diluar area penelitian) yang kemudian diobservasi selama 30 menit. 2. Lokasi penelitian terletak di punggung subjek menggunakan Daavlin MED dose patch (Daavlin company, Ohio, USA) yang terdiri dari 6 kotak (Kotak 1-6) dengan ukuran 1.9 x 1.9 cm dan luas 3.61cm²/kotak. 3. Pada kunjungan ke-3, pemeriksaan chromameter (Minolta CR 400 Chromameter, Minolta Camera Co. Ltd, Osaka, Japan) <i>baseline</i> awal dilakukan terhadap seluruh 6 kotak. 4. Kemudian, 2 kotak secara acak digunakan sebagai kontrol positif (pelindung dibuka) dan kontrol negatif (pelindung ditutup), sedangkan 4 kotak sisanya secara acak diaplikasikan gel, serum, dan krim ekstrak kulit manggis 5%, 10%, 20%, dan base vehikulum masing-masing. Pada setiap kotak, dosis yang digunakan 2.77 mg/cm² dengan total dosis 10mg/ kotak, dan dioleskan 20 menit setelah paparan UVB 2 MED. Semua area lain pada kulit subjek tertutup. 5. Dalam pengukuran alur eritema, subjek diwajibkan kembali dalam 24 jam (kunjungan ke-4) dan 48 jam (kunjungan ke-5) untuk dilakukan pemeriksaan chromameter dan mexameter. Dan pengolesan gel, serum, dan krim ekstrak kulit manggis kembali. Pada alur hiperpigmentasi, pasien akan dilakukan evaluasi per 7 hari selama 31 hari dengan pengukuran kromameter.

	<p>Sebelum setiap serial pengukuran, instrumen dikalibrasi dahulu menggunakan ubin putih standar kalibrasi. Setiap pengukuran warna yang dilaporkan merupakan rata-rata dari tiga kali pengukuran. Letak pengukuran Chromameter ditandai dengan marker sehingga fokus pada bagian sentral area penelitian.</p> <p>6. Pada akhir setiap kunjungan, subjek diinstruksikan untuk tidak menggunakan agen topikal pada area penelitian mulai dari 7 hari sebelum kunjungan pertama hingga kunjungan terakhir.</p>
--	--

Saya menyetujui segala ketentuan penelitian setelah mendengar penjelasan/mendapat informasi yang akurat seperti yang tertera diatas, serta tidak ada unsur paksaan fisik maupun psikis dan tidak akan melakukan tuntutan macam apapun.

Makassar,

.....
 Pemberi Informasi
 Pernyataan,

Pemberi

.....

.....

Lampiran 4. Deskripsi Statistik

Uji Non-parametrik *Friedman* pada nilai a*

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of a 1 Gel 2,5%, 2 Gel 2,5% and a 3 Gel 2,5% are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of a 1 Gel 5%, a 2 Gel 5% and a 3 Gel 5% are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of a 1 Gel 10%, a 2 Gel 10% and a 3 Gel 10% are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of a 1 Gel base, a 2 Gel base and a 3 Gel base are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of a 1 UVB, a 2 UVB and a 3 UVB are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of a 1 Tanpa Perlakuan, a 2 Tanpa Perlakuan and a 3 Tanpa Perlakuan are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Uji Non-parametrik *Friedman* pada nilai Eritema indeks

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of EI 1 Gel 2,5% EI 2 Gel 2,5% and EI 3 Gel 2,5% are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of EI 1 Gel 5%, EI 2 Gel 5% and EI 3 Gel 5% are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of EI 1 Gel 10%, EI 2 Gel 10% and EI 3 Gel 10% are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of EI 1 Gel base EI 2 Gel base and EI 3 Gel base are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of E1 1 UVB, E1 2 UVB and E1 3 UVB are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of E1 1 Tanpa Perlakuan, E1 2 Tanpa Perlakuan and E1 3 Tanpa Perlakuan are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.