

KARYA AKHIR

**EFEKTIVITAS TERAPI KRIM EKSTRAK KULIT GARCINIA
MANGOSTANA L. TERHADAP ERITEMA YANG DIINDUKSI
OLEH ULTRAVIOLET B**

***EFFECTIVENESS OF GARCINIA MANGOSTANA L.
SKIN EXTRACT CREAM THERAPY AGAINST
ULTRAVIOLET B-INDUCED ERYTHEMA***

NOVITA

C115191010



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2023**

**EFEKTIVITAS TERAPI KRIM EKSTRAK KULIT GARCINIA
MANGOSTANA L. TERHADAP ERITEMA YANG DIINDUKSI
OLEH ULTRAVIOLET B**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

NOVITA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEKTIVITAS TERAPI KRIM EKSTRAK KULIT *GARCINIA MANGOSTANA L.*
TERHADAP ERITEMA YANG DIINDUKSI OLEH ULTRAVIOLET B**

Disusun dan diajukan oleh:

NOVITA

Nomor Pokok: C115191010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal Januari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 1996031001



dr. Safruddin Amin Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 195911091986101103

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001



Prof. DR.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM
NIP: 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Novita
No. Stambuk : C115191010
Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, Januari 2023

Yang Menyatakan



Novita

PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur bagi Tuhan Yang Maha Esa atas seluruh berkat 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 Studi 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 Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

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

Kepada yang terhormat Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai pembimbing statistik/ metode penelitian saya, atas segala ajaran, kebaikan, didikan, serta masukannya sehingga tesis ini dapat selesai. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Juga kepada penguji saya Dr. Christina Avanti, M.Si., Apt atas segala bimbingan, masukan, kebaikan, didikan, dan

inspirasi selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan pembimbing dan penguji tesis ini dibalas dengan kebaikan dan berlimpah keberkahan dari Tuhan Yang Maha Esa.

Kepada yang terhormat seluruh staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi 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.

Terima kasih yang dalam kepada orang tuaku tercinta, Almarhum ayahanda Indra Hermawan, ibunda Henny Herliana, dan tante dr. Dewi Anggreni, Sp. KK atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada 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 Tuhan Yang Maha Esa menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya ditengah keluarga yang bahagia.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan pengertian teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya "phoenix"; serta teman-teman sekalian atas segala perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik

terpanjatkan agar kiranya Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, 13 Januari 2023

Novita

ABSTRAK

NOVITA. *Efektifitas Terapi Krim Ekstrak Kulit Garcinia Mangostana L. terhadap Eritema Diinduksi oleh Ultraviolet B* (dibimbing oleh Khairuddin Djawad, Syafruddin Amin).

Radiasi UV-B pada kulit menyebabkan eritema, edema, penuaan dini dan kanker kulit. Eritema yaitu suatu reaksi akut yang dapat terlihat setelah 24 jam akibat paparan ultraviolet B. Paparan UVB menyebabkan proses inflamasi pada keratinosit epidermal melalui perantara sitokin pro-inflamasi. Kortikosteroid topikal, sebagai agen utama pada berbagai penyakit inflamasi kulit akut maupun kronik. Kortikosteroid diketahui sebagai terapi utama yang paling banyak dipakai pada berbagai anti-inflamasi. Namun, memiliki efek samping di antaranya atrofi kulit, striae, telangiectasis, hipertrikosis dan diskolorisasi kulit. Buah *Garcinia mangostana* (manggis) diketahui sejak dahulu dipakai sebagai salah satu sumber pengobatan tradisional. Ekstrak kulit manggis mengandung senyawa bioaktif yaitu *xanthone* memiliki efek farmakologis antioksidan, anti-inflamasi dan anti kanker pada kulit. Kulit buah manggis berpotensi dalam pengembangan di bidang nutrasetikal karena keamanan dan efek terapi anti-inflamasi kulit. Penelitian ini dirancang untuk menilai secara in vivo efektifitas terapi krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana L* terhadap eritema yang diinduksi UV. Penelitian dilakukan pada tiga puluh empat perempuan subjek dan memenuhi kriteria inklusi, menggunakan enam situs pada punggung masing-masing subjek. Area 1-5 di berikan paparan UVB dengan dosis 2 dosis eritema minimal. Setelah 24 jam paparan UVB. situs diberi perlakuan, kotak 1-4 dioleskan krim (2.5%, 5%, 10% krim ekstrak kulit manggis, dan krim base) berurutan. Situs 5 sebagai kontrol positif (UVB) dan situs 6 sebagai kontrol negatif (tidak ada UVB, tidak ada UVB). Nilai a^* diukur menggunakan chromameter dan eritema Indeks diukur menggunakan mexameter sebelum penelitian dan 24, 48, dan 72 jam setelah paparan UVB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis dengan kandungan bioaktif *xanthone*, efektifitas antiinflamasi terhadap kulit yang diinduksi ultraviolet B.

Kata kunci: antiinflamasi, ultraviolet B, Ekstrak kulit manggis, *xanthone*, nutrasetikal.



ABSTRACT

NOVITA. *Effectiveness of Garcinia Mangostana L. Skin Extract Cream Therapy on Ultraviolet B-Induced Erythema* (supervised by Khairuddin Djawad and Safruddin Amin).

UV-B radiation to the skin causes the erythema, edema, premature aging and skin cancer. The erythema is an acute reaction that can be seen after 24 hours due to the ultraviolet B exposure. UVB exposure causes an inflammatory process in the epidermal keratinocytes through the pro-inflammatory cytokine intermediaries. Topical corticosteroid is the main agent in various acute and chronic inflammatory skin diseases. The corticosteroid is known as the main and most widely used therapy as an anti-inflammation, but has the side effects such as the skin atrophy, striae, telangiectasia, hypertrichosis and skin discoloration. The *Garcinia mangostana* (mangosteen) fruit is known to have been used as a source of traditional medicine since the ancient times. The mangosteen peel extract contains the bioactive compounds, namely xanthenes, which have the antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer pharmacological effects on the skin. The mangosteen rind has the potential to be developed in the field of nutraceuticals because of its safety and anti-inflammatory skin therapeutic effects. The research was designed to assess in vivo the therapeutic effectiveness of the *Garcinia mangostana L.* peel extract cream towards the UVB-induced erythema. The research was conducted on thirty-four female subjects and met the inclusive criteria using six sites on each subject's back. The areas 1-5 were given UVB exposure with 2 doses of the minimal erythema. After 24 hours of the UVB exposure, the sites were treated, boxes 1-4 were applied cream (2.5%, 5%, 10% mangosteen rind extract cream, and base cream) sequentially. Site 5 as the positive control (UVB) and site 6 as the negative control (no UVB, no UVB). The value was measured using the Chromameter and the erythema Index was measured using the Mexameter before the research and 24, 48, and 72 hours after the UVB exposure. The research result indicates that the decrease in the erythema at the site where mangosteen peel extracts of 2.5%, 5%, and 10% are applied begins to be seen 48 hours after the UV-B exposure. It can be concluded that the mangosteen peel extract cream, with the bioactive xanthone content, has anti-inflammatory effectiveness towards the ultraviolet B-induced skin.

Key words: anti-inflammatory, ultraviolet B, mangosteen peel extract, xanthenes, nutraceuticals



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GRAFIK	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Fotobiologi dan Eritema yang diinduksi Ultraviolet B (Sunburn)	8
2.2. Minimal Erythema Dose (MED)	10
2.3. Chromameter	10
2.4. Mexameter	12
2.5. Buah Manggis dan Kandungan Bioaktif	13

2.5.1. Antioksidan	16
2.5.2. Anti-inflamasi	17
2.6. Kerangka Teori	19
2.7. Kerangka Konsep	20
BAB III METODE PENELITIAN	21
3.1. Rancangan Penelitian	21
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3. Populasi Penelitian	21
3.4. Sampel Penelitian	21
3.4.1. Jumlah Sampel	22
3.4.2. Kriteria Sampel	23
3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional	24
3.5.1. Identifikasi Variabel	24
3.5.2. Definisi Operasional	24
3.6. Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis	26
3.7. Prosedur Pembuatan Basis Krim Ekstrak Kulit Manggis	27
3.7.1. Prosedur Pembuatan Basis Krim Ekstrak Kulit Manggis	28
3.7.2. Formulasi Krim Ekstrak Kulit Manggis	29
3.8. Teknis Penelitian	30
3.9. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	32
3.10 Pengolahan dan Analisis Data	32
3.11. Alur Penelitian	34
BAB IV HASIL PENELITIAN	35

4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	35
4.2. Hasil Uji Kandungan α - Mangostin dalam Ekstrak Kulit Manggis	36
4.3. Hasil Penilaian Nilai a^*	37
4.4. Hasil Penilaian Eritema Indeks (EI)	39
4.5. Pelaporan Adverse Event	40
BAB V PEMBAHASAN	41
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	45
6.1. Kesimpulan	45
6.2. Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Krim yang mengandung Ekstrak Kulit Manggis dalam konsentrasi 2.5%, 5%, 10% dan Basis Krim	29
Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian	35
Tabel 3. Kandungan α -mangostin dalam Ekstrak Kulit Manggis dianalisis menggunakan UPLC	36
Tabel 4. Kandungan α -mangostin dalam krim ekstrak kulit manggis dianalisis menggunakan UPLC	37
Tabel 5. Rata-rata hasil penilaian a^* sebelum dan setelah induksi UV-B	38
Tabel 6. Hasil Penilaian Eritema Indeks	40

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Nilai a^* pada 6 kelompok perlakuan	38
Grafik 2. Eritema Indeks pada 6 kelompok perlakuan	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Chromameter CR-400	12
Gambar 2. Mexameter	13
Gambar 3. Struktur molekuler Xanthone yang dominan pada kulit manggis	14
Gambar 4. Kerangka Teori	19
Gambar 5. Kerangka Konsep	20
Gambar 6. Tipe kulit Fitzpatrick I -VI berdasarkan skor ITA	25
Gambar 7. Alur Penelitian	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pembuatan ekstrak kulit manggis	54
Lampiran 2. Pemberian krim menggunakan spuit 1cc dengan total dosis 10mg/ kotak	55
Lampiran 3. Dermalight ® 80 (Dr. K. Honle GmbH, Munich, Germany)	55
<i>Lampiran 4. Daavlin MEDdose patch (Daavlin company, Ohio, USA)</i>	<i>55</i>
Lampiran 5. Konica Minolta Chromameter Model CR-400®	56
Lampiran 6. Mexameter® MX 18	56
Lampiran 7. Foto klinis subjek penilaian MED	57
Lampiran 8. <i>Informed Consent</i>	59
Lampiran10. Keterangan Kelayakan Etik (Ethical Clearance)	62

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

AP-1	Activator Protein-1
ABTS	2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
COX	Cyclooxygenase
DNA	Deoxyribonucleic acid
DCFH-DA	2,7-dichlorofluorescein diacetate
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
EGF	Epidermal Growth Factor
ERK	Extracellular signal-regulated Kinase
IL	Interleukin
ITA	Individual Typology Angle
JNK	Jun N-terminal Kinase
LDL	Low-density lipoprotein
LPS	Lipopolisakarida
MAP2K	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MDA	Malondialdehyd
MED	Minimal Erythema Dose
NO	Nitric Oxide
NF- κ B	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
UV	Ultraviolet
PGE	Prostaglandin
ROS	Reactive oxygen species
RNA	Ribonucleic Acid
STAT-1	Signal Transducer and Activator of Transcription 1
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPA	12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Fungsi utama kulit sebagai barrier antara organisme dan lingkungan sekitar menyebabkan kulit mempunyai mekanisme perbaikan yang kompleks akibat kerusakan yang terjadi. Paparan radiasi ultraviolet (UV) dari sinar matahari menyebabkan kerusakan pada kulit terutama radiasi sinar UV-A yang berhubungan dengan penuaan dan radiasi UV-B yang menyebabkan kerusakan pada tingkat sel epidermis dan papillary dermis. Perubahan pada kulit sebagai akibat paparan akut radiasi UV-B yaitu hiperemia (*sunburn*), hiperalgesia dan inflamasi. (Flayer and Sokol, 2021)

Penelitian epidemiologi menunjukkan sunburn terjadi pada populasi besar, sekitar 75% pada remaja dan dewasa muda di Amerika dan lebih dari 50% penduduk di negara Eropa selatan (Lopes and McMahon, 2016). Patofisiologi sunburn pada tingkat sel, radiasi UV telah terbukti memicu produksi sitokin, mempengaruhi mitosis selular dan menginduksi apoptosis pada sel. Pada tingkat molekuler, radiasi UV menyebabkan perubahan seluler melalui kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA), produksi *reactive oxygen species* (ROS), Interleukin-1 (IL-1), TNF, EGF, fosforilasi reseptor tirosin kinase, protein kinase C, aktivasi faktor transkripsi lainnya seperti NF-kB, AP-1 dan AP-2.(Abeyama et al., 2000).

Radiasi ultraviolet (UV) B akut menyebabkan reaksi inflamasi (*sunburn*), immunosupresi, penuaan dini, kanker kulit, dan apoptosis sel (Schwarz et al., 1995). Berbagai studi fotobiologi kulit melakukan penelitian eksperimental untuk menilai eritema dan mekanisme yang menyebabkan sunburn pada kulit. *Minimal erythema dose* (MED) yaitu dosis minimal yang dibutuhkan untuk menghasilkan eritema setelah 24 jam paparan radiasi UV. Salah satu penilaian efek akut epidermis setelah paparan UV-B secara kuantitatif noninvasif yaitu menggunakan alat Chromameter[®] dan Mexameter[®] (Huang et al., 2010). Beberapa dampak dari paparan sinar matahari seperti sunburn, dan kelainan pigmentasi kulit dapat dinilai secara obyektif menurut pembagian *Commission Internationale d'Eclairage* (CIE) L* a* b* 1976 sebagai parameter kolorimetri yang telah dipakai luas dalam bidang penelitian fotobiologi kulit (Del Bino and Bernerd, 2013). Evaluasi perubahan warna kulit dapat memberikan gambaran adanya perkembangan penyakit maupun respon pengobatan pada seseorang. (Ly et al., 2020)

Manggis telah dikenal di negara Asia Tenggara, dan dibudidayakan luas sebagai tanaman dengan potensi terapeutik pada berbagai penyakit (Ming-Hui et al., 2017) antara lain nyeri perut, diare disentri, luka infeksi maupun kronik (Pedraza-Chaverri et al., 2008). Penelitian eksperimental lainnya penggunaan kulit manggis sebagai antimikrobia (Zhang et al., 2020), antifungal (Narasimhan et al., 2017), antikanker (Tran et al., 2021), terutama aktivitas anti-inflamasi (Widowati et al., 2016, Rizaldy et al., 2021).

Ekstrak kulit manggis ditemukan mengandung berbagai komponen yang berpotensi memiliki khasiat farmakologis seperti sakarida, flavonoid, asam fenolik, dan kandungan utama bioaktif xanthone yaitu α -mangostin, β -mangostin γ -mangostin (Abate et al., 2022, Yuvanatemiya et al., 2022). α - dan γ - mangostin dapat menghambat *nitric oxide* (NO) dan produksi dari *lipopolisakarida* (LPS). Studi menunjukkan aktivitas α -mangostin sebagai antagonis kompetitif dari reseptor histamine 1 (H1) (Chen et al., 2008).

Dalam beberapa tahun terakhir peningkatan minat dalam bidang nutrasetikal sebagai alternatif pengobatan modern. Ketertarikan pada bidang nutrasetikal ini didukung oleh penelitian untuk mengidentifikasi efektivitas potensial senyawa bioaktif salah satunya kulit manggis. Istilah nutrasetikal merupakan gabungan dari nutrisi dan farmasi. Nutrasetikal dianggap sebagai zat bioaktif dan konstituennya adalah salah satu dari aktivitas terapeutik yang diketahui atau zat yang didefinisikan secara kimia yang diterima secara umum untuk berkontribusi secara substansial pada aktivitas terapeutik obat.(DeFelice, 1995).

Penelitian yang dilakukan di Makassar, Putri dkk, menginduksi kulit menggunakan 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE (TPA) yang dioleskan sekali kemudian diberikan aplikasi krim ekstrak kulit manggis dengan mengamati perubahan histopatologi (infiltrasi neutrofil, ketebalan epidermis, edema, dan permeabilitas vaskular) pada inflamasi kulit mencit albino.

Pada penelitian didapatkan hasil kelompok mencit dengan pemberian krim konsentrasi 2.5% menurunkan infiltrasi neutrofil dan ketebalan epidermis.

Konsentrasi 5% menurunkan ketebalan epidermis, edema dan permeabilitas vaskular. Konsentrasi 10% menurunkan infiltrasi neutrofil, ketebalan epidermis, edema, dan permeabilitas vaskular. (Putri dkk) Penelitian Ilmi dkk menilai efektivitas antiinflamasi dengan menurunkan kadar TNF- α , pada mencit memberikan hasil kelompok mencit dengan pemberian krim ekstrak kulit manggis konsentrasi 10% memberikan hasil paling baik. (Ilmi dkk, 2021) Widjaja dkk, melakukan studi dengan menilai efek antiinflamasi dengan pemberian ekstrak kulit manggis topikal dalam menurunkan kadar malondialdehid (MDA) pada konsentrasi 10%. (Widjaja dkk, 2021).

Meskipun manfaat ekstrak kulit buah manggis sebagai antioksidan dan antiproliferatif telah diketahui pada berbagai penyakit, namun efektifitas terapi topikal ekstrak kulit manggis dalam berbagai konsentrasi terhadap eritema yang diinduksi UV-B sejauh ini belum diketahui. Sehingga tujuan pada penelitian ini adalah menguji efek anti- inflamasi topikal krim ekstrak kulit manggis 2,5%, 5%, dan 10% terhadap eritema kulit yang diinduksi UV-B.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah di atas, maka disusun perumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan konsentrasi 2.5% memberikan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB?
2. Apakah pemberian krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan konsentrasi 5% memberikan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB?
3. Apakah pemberian krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan konsentrasi 10% memberikan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB?
4. Apakah ada perbedaan efek terapi terhadap eritema akibat UVB antara konsentrasi 2.5%, 5%, 10% topikal krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai efektivitas terapi eritema UVB dengan menggunakan krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) konsentrasi 2.5%, 5% dan 10%

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai efektivitas terapi terhadap eritema akibat UVB dengan menggunakan krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) konsentrasi 2.5%.

2. Menilai efektivitas terapi terhadap eritema akibat UVB dengan menggunakan krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) konsentrasi 5%.
3. Menilai efektivitas terapi terhadap eritema akibat UVB dengan menggunakan krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) konsentrasi 10%.
4. Membandingkan efek terapi terhadap eritema akibat UVB dengan menggunakan krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) konsentrasi 2.5%, 5%, 10%.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Pemberian krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan konsentrasi 2.5% memberikan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB.
2. Pemberian krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan konsentrasi 5% memberikan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB.
3. Pemberian krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan konsentrasi 10% memberikan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB.
4. Terdapat perbedaan efek terapi terhadap eritema pada kulit setelah paparan UVB antara konsentrasi 2.5%, 5%, 10% krim ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*).

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan sumbangan data ilmiah untuk penelitian-penelitian selanjutnya dalam hal terapi penggunaan krim ekstrak kulit manggis terhadap paparan UVB pada kulit manusia.
2. Memberikan sumbangan data ilmiah sebagai inovasi serial produk lainnya dari ekstrak kulit manggis sebagai terapi terhadap eritema pada kulit manusia.
3. Pemanfaatan limbah kulit manggis menjadi sebuah inovasi agen terapi eritema

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fotobiologi dan Eritema yang diinduksi Ultraviolet B (Sunburn)

Spektrum cahaya sinar matahari yang dapat mencapai bumi yaitu sinar UV, cahaya tampak dan sinar infrared. Panjang gelombang cahaya yang paling banyak menimbulkan *sunburn* adalah sinar UV. Radiasi UV terdiri dari UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm), dan UVC (200-280 nm), di mana UVC tidak mencapai permukaan bumi. Sinar UVA dapat berpenetrasi dalam hingga lapisan dermis yang menyebabkan penuaan dini kulit yang disebabkan degenerasi kolagen. Sinar UVA berakumulasi dengan UVB menyebabkan tanning dan dan penuaan dini prematur. *Sunburn* selalu dikaitkan dengan sinar UVB karena menyebabkan kemerahan / eritema pada kulit manusia. Sinar UVA juga dapat menyebabkan eritema 1000x kurang efektif dibandingkan UVB. (Han and Maibach, 2004).

Sunburn (solar erythema) merupakan reaksi kerusakan akut kulit oleh paparan ultraviolet yang ditandai adanya eritema tanpa rasa nyeri hingga edema, namun dapat bermanifestasi lesi vesikel dan bula. Kulit timbul eritema setelah terpapar radiasi UV-B kurang lebih 3-5 jam dan mencapai maksimum dalam 12-24 jam dan memudar dalam 72 jam (Hall et al., 1997). Kulit sebagai organ reseptor nyeri atau nonsiseptor, terdiri

dari tiga saraf sensorik yaitu A β myelin besar, A δ myelin kecil dan C tidak bermielin. Radiasi UV-B menimbulkan sensitasi nonsiseptor yang menimbulkan rasa nyeri (Schmelz, 2013).

Paparan lama radiasi UV-B menyebabkan perubahan intraseluler, termasuk kerusakan DNA, perubahan ekspresi gen, peningkatan kadar ROS, dan respon inflamasi akibat proses cedera yang terjadi. Dampak paparan sinar matahari seperti penuaan dini yang ditandai dengan kerutan, melasma, dan dilatasi pembuluh darah superfisial. Kanker kulit melanoma dan non melanoma.(Wölfle et al., 2011) Kulit memiliki risiko tinggi mengalami kerusakan yang disebabkan paparan dari lingkungan, antara lain radiasi UV dan infeksi mikrobakteri. Radiasi UV-B pada kulit pada dosis tertentu dapat menyebabkan kerusakan dengan keterlibatan reaksi inflamasi ditandai dengan eritema, edema, pigmentasi dan penuaan dini dan kanker pada proses lebih lanjut. Seo dkk, menemukan adanya induksi ekspresi iNOS mRNA dan LPS pada keranosit dengan radiasi UV-B sehingga produksi NO tidak terhambat pada kulit. Nitric oxide merupakan molekul persinyalan penting sebagai mediator atau imunomodulator pada reaksi sunburn dan pigmentasi yang diinduksi UV. *Nitric oxide* diketahui sebagai regulator parakrin, yang berfungsi vasodilatasi, neurotransmitter, inhibisi agregasi platelet, immunomodulasi, proliferasi sel, efek antibakterial, dan antitumor. Efek sitotoksik yang disebabkan oksidatif dan kerusakan DNA dan induksi apoptosis sel (Seo et al., 2002). Penelitian lainnya menunjukkan ekspresi

iNOS dapat dipakai sebagai target farmakologis pada berbagai penyakit inflamasi lainnya seperti pada sendi, paru dan usus (Sharma et al., 2007).

2.2 Minimal Erythema Dose (MED)

Fitzpatrick *skin phototype* I-VI merupakan salah satu di antara skala klinis yang paling berguna untuk menilai sensitivitas terhadap radiasi UV, dengan jenis terendah (tipe 1) lebih rentan tersengat sinar matahari, dengan kemampuan tanning yang rendah, dan risiko kanker kulit yang lebih tinggi (Fitzpatrick, 1988). Sensitivitas radiasi UV individu diukur dengan penilaian visual dari MED, yang merupakan dosis radiasi UV yang diperlukan untuk menginduksi eritema minimal setelah 24 jam terpapar. Secara umum, dosis MED meningkat seiring dengan jenis kulit Fitzpatrick. (Roberts, 2009). Standar pengukuran penilaian sunburn yaitu *minimal erythema dose* (MED). Penilaian MED dapat dinilai 24 jam setelah iradiasi. Abeyama dkk, mengukur pada kulit yang terjadi *sunburn* akibat radiasi UV terjadi aktivasi NF- κ B yang memicu ekspresi pada banyak gen yang terlibat dalam proses imunologi dan respon inflamasi, termasuk gen yang mengkode sitokin, dan regulator pertumbuhan dan apoptosis sel (Abeyama et al., 2000).

2.3 Chromameter

Chromameter CR-400 (Konica Minolta, Inc., Tokyo, Jepang) merupakan alat tristimulus reflektans yang digunakan dalam menentukan warna kulit.

Chromameter CR-400 mengukur refleksi warna suatu permukaan menggunakan analisa warna tri-stimulus yang dipetakan pada grafik ruang warna $L^* a^* b^*$ berdasarkan *Commission Internationale de l'Eclairage* (CIE). Dalam ruang warna $L^* a^* b^*$, warna dinyatakan dalam sistem koordinat tiga dimensi; sumbu a^* untuk warna hijau dan merah, sumbu b^* untuk warna kuning dan biru, dan sumbu L^* untuk kecerahan. Kisaran sumbu a^* dan b^* (0-999) dan sumbu L^* berkisar dari 0 (hitam) hingga 100 (putih). (Huang et al., 2010)

Dalam praktek dermatologi dan penelitian klinis, kuantifikasi eritema dan pigmentasi terhadap paparan UV dilakukan menggunakan Chromameter. Alat ini juga umum digunakan untuk menilai tipologi kulit dan faktor fotoproteksi dalam dermatologi dan dermatofarmakologi (Jocher et al., 2005).

Eksperimen telah menunjukkan bahwa koordinat L^* merupakan parameter yang paling penting untuk menilai warna kulit karena menyatakan skala yang berkisar dari putih ke hitam. Selain itu, koordinat L^* juga berkorelasi linier dengan indeks melanin dan nilai MED. Nilai L^* dan b^* memiliki korelasi yang baik dalam hal distribusi pigmen, sedangkan nilai a^* menunjukkan korelasi dengan indeks eritema atau kandungan hemoglobin. Chromameter CR-400 merupakan alat yang sensitif dan akurat untuk karakterisasi warna kulit dan pengukuran area dengan diameter 8 mm. (Poon et al., 2003)



Gambar 1. Chromameter CR-400

2.4 Mexameter

Mexameter MX 18 (Courage Khazaka, Jerman). Pengukuran mexameter bekerja dengan menyerap dan memantulkan cahaya pada panjang gelombang yaitu warna hijau dan merah untuk hemoglobin dan panjang gelombang merah dan inframerah untuk melanin. Indeks melanin dihitung dari intensitas yang diserap dan dipantulkan yang menyala, masing-masing, 660 dan 880 nm. Indeks eritema dihitung dari intensitas cahaya yang diserap dan dipantulkan pada, masing-masing, 568 dan 660 nm. Pantulan cahaya diolah melalui proses komputisasi menjadi indeks melanin / *melanin index* (MI) dan indeks eritema / *erythema index* (EI). (Matias et al., 2015)



Gambar 2. Mexameter

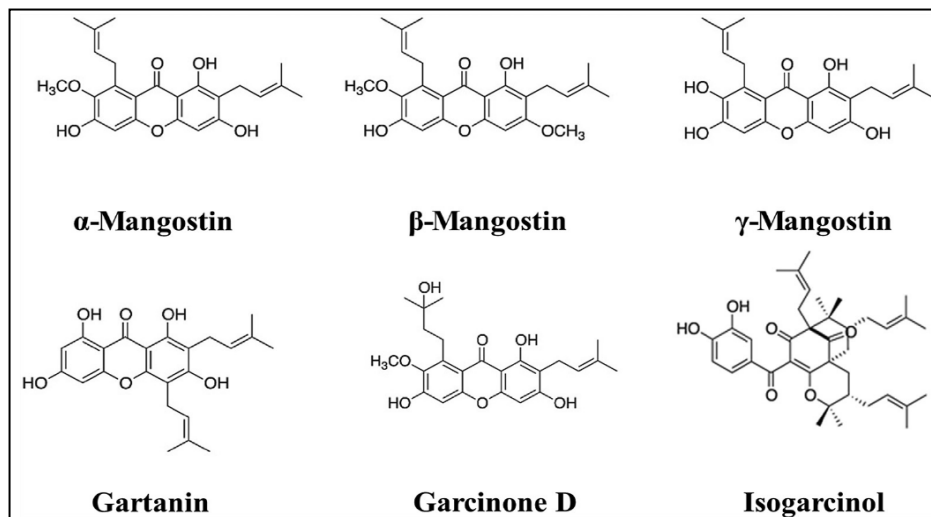
2.5. Buah Manggis dan Kandungan Bioaktif

Buah manggis (*Garcinia mangostana L.*), merupakan tanaman tropis yang dibudidayakan terutama di Asia Tenggara. Secara morfologi tinggi pohon manggis mencapai 12 meter, buah bulat, warna kulit buah coklat keunguan, diameter 6-8cm. (Ovalle-Magallanes et al., 2017)

Komposisi kimia dari kulit buah manggis telah dilaporkan mengandung senyawa fenolik yang kompleks, seperti tannin, flavonoid, xanthone, dan zat bioaktif lainnya yang mendukung khasiat medisnya. Senyawa fenolik umumnya ditemukan pada tanaman, baik yang dimakan maupun yang tidak bisa dimakan. Kelompok tanaman ini telah dilaporkan memiliki berbagai efek biologis yang telah umum diketahui menangkal radikal bebas, anti mutagen, dan anti kanker. Flavonoid sebagai salah satu kelompok senyawa alami yang

paling beragam cenderung menjadi fenolik alami paling penting dengan kapasitas menangkal radikal bebas. (Kondo et al., 2009, Zarena and Sankar, 2012, Nauman and Johnson, 2022)

Tannin merupakan senyawa fenolik yang ditemukan pada kulit buah manggis dan umumnya digunakan sebagai astringen. Tannin menunjukkan penghambatan pertumbuhan HIV dan virus herpes simpleks, aktivitas antimikroba dan sifat pencegahan kanker. Kulit buah manggis juga mengandung beberapa xanthones, yang merupakan senyawa fenolik yang menunjukkan beragam aktivitas farmakologis seperti antibakteri, antijamur, anti-inflamasi dan sifat protease anti-HIV-1. (Kondo et al., 2009, Zarena and Sankar, 2012, Nauman and Johnson, 2022)



Gambar 3. Struktur molekuler Xanthone yang dominan pada kulit manggis

Xanthone merupakan salah satu jenis polifenol. Sebanyak 68 senyawa

xanthone telah diisolasi dari seluruh bagian manggis dimana 50 diantaranya terdapat pada kulit manggis dengan konsentrasi yang lebih tinggi daripada buah manggis. Kandungan xanthone pada kulit manggis sebesar 108-124mg per 100gr kulit manggis. Dari seluruh xanthone yang telah teridentifikasi, α -, β -, γ - mangostin dan gartanin merupakan senyawa yang paling sering diteliti. Konsentrasi xanthone yang paling tinggi diisolasi dari kulit manggis yaitu α -mangostin. (Asai et al., 1995, Ansori et al., 2020)

α -Mangostin dilaporkan memiliki efek penghambatan yang kuat terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* dengan mekanisme menurunkan TNF- α yang memicu peradangan pada jerawat. (Chomnawang et al., 2007). Xanthone utama dalam kulit buah manggis adalah α -mangostin yang menunjukkan manfaat pengobatan seperti menghambat pertumbuhan sel leukemia manusia HL60 dengan menginduksi apoptosis yang bergantung pada caspase-3 dan mencegah kerusakan oksidatif LDL dengan berfungsi sebagai penangkal radikal bebas. (Nauman and Johnson, 2022)

Sejak dulu kulit buah manggis banyak digunakan sebagai obat tradisional di Asia Tenggara untuk mengobati sakit perut, infeksi luka, peradangan, diare, disentri, dan ulkus kronis. Metabolit sekunder dari kulit manggis yang disebut xanthone memiliki khasiat farmakologis yang luas meliputi efek anti-inflamasi, anti-neoplastik, antioksidan, anti-proliferasi, anti-kanker, anti-malarial, anti-bakteri, anti-obesitas, neuroprotektif pada penyakit Alzheimer, hepatoprotektif, dan kardioprotektif. (Pedraza-Chaverri et al., 2008)

2.5.1. Antioksidan

Aktivitas antioksidan dari ekstrak dan xanthones yang diisolasi dari GML telah dilaporkan oleh berbagai studi. Manasathien dkk, menemukan bahwa α -mangostin mengurangi oksidasi lipoprotein densitas rendah manusia (LDL) yang disebabkan oleh tembaga atau radikal peroksil. (Manasathien and Khanema, 2015).

Arasali, dkk. menemukan bahwa ekstrak metanol dari GML pericarp menunjukkan aktivitas penangkal radikal DPPH yang sesuai dengan penggunaan metode tiosianat besi α - dan γ -mangostin dapat menunjukkan aktivitas antioksidan. (Zarena and Sankar, 2012). Di sisi lain, Leong dan Shui membandingkan total kapasitas antioksidan dari dua puluh tujuh jenis buah yang tersedia di pasar Singapura, termasuk manggis, menggunakan tes ABTS dan DPPH, di mana menunjukkan bahwa ekstrak GML menempati urutan kedelapan dalam efisiensi antioksidan (Leong and Shui, 2002). Dalam studi serupa, Garcia et al. mempelajari kapasitas antioksidan dari beberapa buah dan sayuran dari Filipina dengan pengukuran lipoperoksidasi dan pembersihan radikal hidroksil di mana mereka menemukan bahwa ekstrak yang diperoleh dari kulit buah manggis memiliki aktivitas antioksidan tertinggi (García et al., 2021).

Moongkarndi dkk. menunjukkan bahwa ekstrak GML secara signifikan mengurangi produksi ROS intraseluler, yang diukur menggunakan 2,7-*dichlorofluorescein diacetate* (DCFH-DA) dalam SKBR3 cell line (Moongkarndi

et al., 2014). Hal ini juga konsisten dengan studi Deachathai dkk yang melaporkan bahwa α -mangostin dan turunan sintetisnya mencegah penurunan konsumsi α -tokoferol yang diinduksi oleh oksidasi LDL (Deachathai et al., 2006).

Di sisi lain, Jung et al. mengukur kapasitas penangkal tiga belas xanthones dengan memonitor oksidasi dihydrorhodamine 123 dan melaporkan xanthones dengan kapasitas tertinggi untuk menangkal adalah *smeathxanthone A*, *8-hydroxycudraxanthone G*, γ -mangostin, *gartanin*, α -mangostin, *garcinone B*, *garcimangone B*, *1-isomangostin* dan *garcinone*. (Jung et al., 2006). Data di atas dari berbagai studi menunjukkan bahwa ekstrak dan beberapa xanthones yang diisolasi dari buah manggis memiliki sifat antioksidan. (Pedraza-Chaverri et al., 2008)

2.5.2. Anti-inflamasi

Studi menunjukkan α -mangostin melemahkan ekspresi mediator inflamasi yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) seperti *tumor necrosis factor* α (TNF- α) dan *interleukin* (IL-) 6 pada sel manusia U937 yang menyerupai makrofag. Selain itu, α -mangostin juga mengurangi aktivasi beberapa jalur pensinyalan termasuk IL-1, *mitogen-activated protein kinase kinase* (MAP2K), JNK, ERK, transduser sinyal dan *Signal Transducer and Activator of Transcription 1* (STAT-1), dan *activator protein 1* (AP -1). Penghambatan aktivasi MAPK, NF- κ B, dan AP-1 dan pelemahan ekspresi gen sitokin pro-inflamasi juga diamati dalam studi lain yang menganalisis

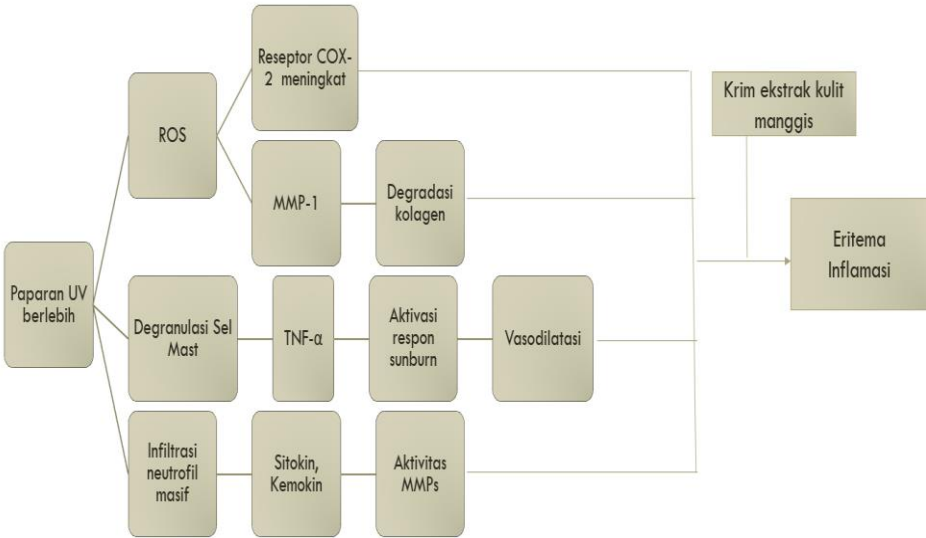
adiposit manusia primer yang dirangsang oleh LPS sebagai respons terhadap pengobatan α -mangostin. (Bumrungpert et al., 2010)

Sejalan dengan itu, studi lain meneliti efek penghambatan α -mangostin pada sekresi mediator pro-inflamasi, di mana α -mangostin menghambat sekresi IL-8 atau TNF- α dari berbagai asal jaringan yang diuji dengan percobaan pro-inflamasi (Gutierrez-Orozco et al., 2013).

Secara konsisten, studi lain juga melaporkan dosis dependen γ -mangostin menghambat pelepasan PGE2 basal dan A23187 yang diinduksi dalam sel glioma tikus C6 (Nakatani et al., 2002). Studi serupa melaporkan supresi pelepasan histamin oleh α -, β - dan γ -mangostin diamati pada sel leukemia basofilik tikus yang peka terhadap IgE RBL-2H3 (Itoh et al., 2008). Efek ini dikaitkan dengan penurunan COX-2 mRNA dan ekspresi protein, serta aktivasi NF- κ B. Garcinone B juga memiliki efek serupa pada sel C6 dengan mengganggu aktivasi NF- κ B (Yamakuni et al., 2006)

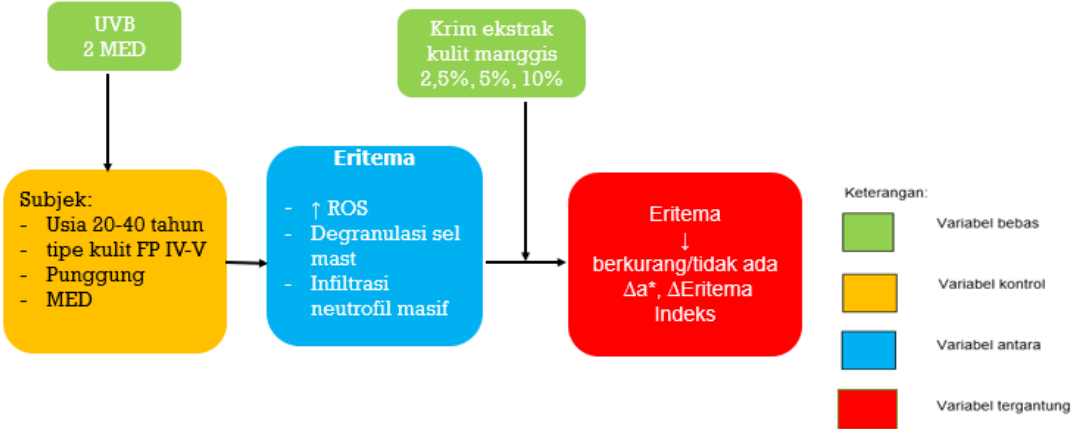
Aktivitas anti-inflamasi *in-vivo* dari γ -mangostin telah dikonfirmasi dalam model edema telapak kaki belakang tikus yang diinduksi karagenan ketika xanthone diberikan secara intraperitoneal 30 menit sebelum dicetuskan inflamasi (Nakatani et al., 2002) Pemberian α - dan γ -mangostin yang diberikan secara oral juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada tikus model asma yang diinduksi ovalbumin (OVA) di mana kedua xanthones memiliki keberhasilan yang serupa (Jang et al., 2012)

2.6. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep