

KARYA AKHIR

**EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT MANGGIS (*GARCINIA MANGOSTANA*) PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETAT (TPA)
(Analisa Kadar TNF- α)**

**ANTI INFLAMMATION EFFECT OF GARCINIA MANGOSTANA PERICARP EXTRACT CREAM IN ALBINO MICE INDUCED BY 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETAT (TPA)
(TNF- α ANALYSIS)**

Dewi Nur Komalasari

C115171001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT MANGGIS (*GARCINIA
MANGOSTANA*) PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI
12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETAT (TPA)
(Analisa Kadar TNF- α)**

Karya Akhir

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

Disusun dan diajukan oleh

Dewi Nur Komalasari

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

KARYA AKHIR

EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT MANGGIS (*GARCINIA MANGOSTANA*) PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETAT (TPA) (Analisa Kadar TNF- α)

Disusun dan diajukan oleh:

Dewi Nur Komalasari

C115171001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 24 Agustus 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat

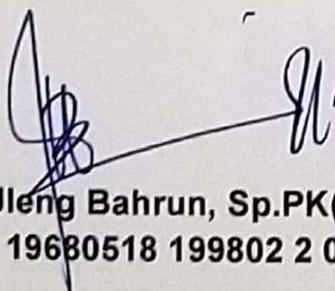


Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K)
Pembimbing Utama



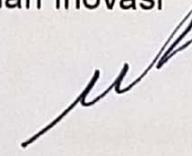
Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K)
Pembimbing

Anggota Manajer Program Pendidikan
Dokter Spesialis



dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP: 19680518 199802 2 001

Dekan, Fakultas Kedokteran Unhas
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP: 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

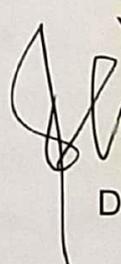
Nama : Dewi Nur Komalasari

No. Stambuk : C115171001

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, 24 September 2020



Dewi Nur Komalasari

PRAKATA

Puji dan Syukur Kehadirat Allah SWT atas segala rahmat 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 5egative55 dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang juga pembimbing tesis II saya Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh 5egative55 sampai tersusunnya tesis ini.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV juga kepada Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 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 metode penelitian saya serta kepada yang terhormat penguji tesis saya, dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, M.Med, Sp.GK, Ph.D dan dr.

Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FISDV, FAADV atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan 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 Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan tegati, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang dalam kepada suami saya tercinta Kopol. Jamal Fathur Rakhman S.IK, putra putri kesayangan kami Khaidar yazid dan Medina Aleysha, serta orang tuaku tercinta, ayahanda H. Jono Arifin dan H. Rosid supriadin, S.Pd, M.Pd beserta ibunda Hj. Sofia dan Hj. Yeyet Resmiati, atas segala cinta, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Kuponjatkan doa kepada Allah SWT agar semua keluarga senantiasa dilimpahkan kebahagiaan, keberkahan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan pengertian teman-teman selama menjalani penelitian ini. Terkhusus kepada sahabat-sahabat saya di "Furious 8" dr. Andi Nurhaerani, dr. Erlan Dimas Anggraini, dr. Irene Djuardi, dr. Kirana Prasanty Mokoagow, dr. Welly Wijayanti, dr. Yulia Asmarani dan dr. Sulasmia, dr. Olivia Wibisono, dr. Ivan Kurniadi, serta teman-teman sekalian atas segala perhatian,

dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses penelitian penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan berkali-kali lipat untuk setiap amalan dan masukan dalam proses penelitian ini.

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

Makassar, September 2020

Dewi Nur Komalasari

DAFTAR ISI

Daftar Gambar	iv
Daftar Tabel	v
Daftar grafik.....	vi
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum.....	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Hipotesis Penelitian.....	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	7
1.5.1. Manfaat Akademik.....	7
1.5.2. Manfaat praktis.....	7
1.6. Road Map Penelitian.....	8
BAB II.....	9
TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Inflamasi Kulit.....	9
2.2. Sitokin Proinflamasi pada Kulit (TNF- α)	11
2.3. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)	14
2.4. Ekstrak kulit Garcinia Mangostana.....	18
2.5. Anti inflamasi Ekstrak Manggis	20
2.5. Kerangka Teori	23
2.6. Kerangka Konsep.....	24
BAB III.....	25
METODE PENELITIAN	25
3.1. Rancangan Penelitian.....	25

3.2.	Waktu dan Lokasi penelitian	25
3.3.	Populasi penelitian	25
3.4.	Sampel penelitian	26
3.4.1.	Besar sampel	26
3.4.2.	Kriteria sampel	27
3.5.	Alat dan bahan.....	27
3.6.	Cara kerja	28
3.6.1.	Pembuatan Model Binatang.....	28
3.6.2.	Pembuatan ekstrak kulit <i>Garcinia mangostana</i> (GM)	29
3.6.3.	Pembuatan krim Ekstrak Kulit Manggis	30
3.6.4.	Pengenceran TPA	32
3.6.5.	Pemeriksaan kadar TNF- α dengan ELISA.....	33
3.7.	Skema Alur Penelitian.....	35
3.8.	Identifikasi dan klasifikasi variabel penelitian	36
3.9.	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	36
3.10.	Pengolahan dan Analisis Data.....	38
3.11.	Izin penelitian dan kelayakan Etik	39
BAB IV	40
HASIL PENELITIAN	40
4.1.	Hasil penelitian.....	40
4.1.1.	Efek	41
4.2.	Pembahasan	43
BAB V	46
KESIMPULAN DAN SARAN	46
5.1.	Kesimpulan.....	46
5.2.	Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
Lampiran	51
1.	TPA.....	51

.....	51
2. Kit ELISA TNF- α	51
3. Sonicator.....	52
4. Krim ekstrak kulit manggis	52
5. Cara pengolesan TPA.....	53
6. kelompok mencit A (Kontrol)	53
7. kelompok mencit B (TPA)	54
8. kelompok	54
10. kelompok m	55
11. kelompok.....	56
13. Hasil analisis deskriptif Kadar TNF- α jaringan pada berbagai kelompok ..	57
14. Hasil uji one way Anova.....	57
15. Grafik kadar TNF- α pada semua kelompok.....	58

Daftar Gambar

Gambar 1. Road Map Penelitian	8
Gambar 2. Jalur TNF	13
Gambar 3. Struktur TPA	15
Gambar 4. Buah Manggis dan Struktur kimia Xanthone.....	19
Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian	23
Gambar 6. Kerangka Konsep	24
Gambar 7. Alur Penelitian.....	35

Daftar Tabel

Tabel 1. Formula konsentrasi krim ekstrak Kulit Manggis dalam sediaan krim.....	31
Tabel 2. Kandungan Krim Ekstrak kulit Manggis	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. Hasil analisis deskriptif Kadar TNF- α jaringan pada berbagai kelompok	41
Tabel 4. Uji One way Anova	42

Daftar grafik

Grafik 1. Kadar TNF- α jaringan pada seluruh kelompok perlakuan	43
--	----

EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT GARCINIA MANGOSTANA PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALISA KADAR TNF- α)

Dewi Nur komalasar^{1,2,3}, Siswanto Wahab^{1,2,3}, Khairuddin Djawad^{1,2}, Burhanuddin Bahar⁴, Safruddin Amin^{1,2}, Agussalim Bukhari⁵

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Rumah Sakit Dr. Wahiddin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁵Departemen Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Pendahuluan: Inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh terhadap cedera jaringan yang membawa sel-sel dan molekul pertahanan host dari sirkulasi ke tempat-tempat kerusakan jaringan, untuk menghilangkan agen-agen penyebab. Proses inflamasi melibatkan pelepasan mediator vasoaktif dan faktor kemotaksis seperti histamin, leukotrien, prostaglandin proinflamasi dan limfokin. Secara luas telah diakui bahwa sekresi sitokin oleh keratinosit epidermal, terutama TNF - α , *interleukin* - 6 (IL-6), dan *interleukin- 1 beta* (IL-1 β), berperan dalam berbagai gangguan imun dan juga inflamasi kulit. Pericarp GM mengandung sejumlah besar senyawa aktif biologis, seperti *xanthones*, *terpenes*, *anthocyanin*, *tanin*, dan *flavonoid*. *Xanthone* sebagai metabolit sekunder bioaktif utama dilaporkan memiliki banyak aktivitas farmakologis termasuk antioksidan, antijamur, anti-bakteri, sitotoksik, anti-inflamasi, antihistamin, anti-HIV, antimalaria dan aktivitas lainnya.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi pemberian krim ekstrak kulit *Garcinia Mangostana* topikal dengan mengamati kadar TNF - α pada mencit yang diinduksi 12-O-Tetradecanoylphorbol-13 Acetate (TPA)

Metode: 35 ekor mencit betina sehat digunakan sebagai sampel penelitian. Sampel dibagi menjadi 7 kelompok. Kelompok pertama sebagai kelompok kontrol tanpa perlakuan, kelompok kedua merupakan kelompok kontrol yang hanya mendapat aplikasi TPA, sedangkan kelompok sisanya merupakan kelompok perlakuan yang diberikan base krim, krim ekstrak kulit manggis 2,5%, 5%, 10% dan 20% setelah aplikasi TPA. Kulit mencit dibiopsi 6 jam setelah aplikasi krim ekstrak kulit manggis terakhir dan dilakukan pemeriksaan ELISA untuk mengukur kadar TNF - α jaringan.

Hasil: Aplikasi topikal krim dengan konsentrasi 2,5% yang paling berpengaruh dalam menghambat peningkatan kadar TNF- α .

Kesimpulan: Krim ekstrak kulit buah manggis sebagai bahan alami memiliki efek antiinflamasi akut pada kulit.

Kata kunci: *Garciana mangostana*, TNF- α , inflamasi kulit, TPA

ANTI-INFLAMATION EFFECT OF MANGGIS LEATHER EXTRACT (GARCINIA MANGOSTANA L.) IN 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) ALBINO Mice Induced (TNF- α)

Dewi Nur komalasari^{1,2,3}, Siswanto Wahab^{1,2,3}, Khairuddin Djawad^{1,2}, Burhanuddin Bahar⁴, Safruddin Amin^{1,2}, Agussalim Bukhari⁵

¹Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

²Dr Hospital Wahiddin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³ Hasanuddin University Hospital, Makassar, Indonesia

⁴Departement of Public Health, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

⁵Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Introduction: Inflammation is the body's defense mechanism against tissue injury which carries cells and host defense molecules from circulation to sites of tissue damage, to eliminate the causative agents. The inflammatory process involves the release of vasoactive mediators and chemotaxis factors such as histamine, leukotrienes, proinflammatory prostaglandins and lymphokines. It is widely recognized that cytokine secretion by epidermal keratinocytes, especially TNF- α , interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1 beta (IL-1 β), plays a role in various immune disorders as well as skin inflammation. Pericarp GM contains a large number of biologically active compounds, such as xanthenes, terpenes, anthocyanins, tannins, and flavonoids. Xanthenes as the main bioactive secondary metabolites are reported to have many pharmacological activities including antioxidant, antifungal, anti-bacterial, cytotoxic, anti-inflammatory, antihistamine, anti-HIV, antimalarial and other activities.

Purpose: This study aims to determine the anti-inflammatory effect of topical *Garcinia Mangostana* peel extract cream by observing TNF- α levels in mice induced by 12-O-Tetradecanoylphorbol-13 Acetate (TPA).

Methods: 35 healthy female mice were used as research samples. The sample was divided into 7 groups. The first group was the control group without treatment, the second group was the control group that only received TPA applications, while the remaining group was the treatment group that was given base cream, mangosteen peel extract cream 2.5%, 5%, 10% and 20% after TPA application. . The skin of the mice was biopsied 6 hours after application of the last mangosteen peel extract cream and an ELISA was carried out to measure the TNF- α level in the tissue.

Results: Topical application of cream with a concentration of 2.5% had the most effect in inhibiting the increase in TNF- α levels.

Conclusion: Mangosteen rind extract cream as a natural ingredient has an acute anti-inflammatory effect on the skin.

Key words: *Garciana mangostana*, TNF- α , skin inflammation, TPA

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kulit merupakan organ terbesar tubuh. Sebagai organ utama yang menghubungkan antara tubuh dan lingkungan, kulit merupakan pertahanan pertama dalam melindungi tubuh melawan mikroba patogen serta stres fisik dan kimia. Kulit juga merupakan organ imun kompeten yang dapat menstimulus respons imun bawaan dan adaptif yang efektif untuk melindungi tubuh. Aktivitas imun terlibat dalam pathogenesis peradangan pada berbagai gangguan kulit. Imunitas kulit menjaga keseimbangan antara inflamasi akibat cedera jaringan dan mempertahankan kemampuan untuk merespon infeksi patogen dengan cepat. (Wei et al., 2011, De Vry et al., 2005, Dainichi et al., 2014)

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh terhadap cedera jaringan yang membawa sel-sel dan molekul pertahanan host dari sirkulasi ke tempat-tempat kerusakan jaringan, untuk menghilangkan agen-agen penyebab. Responsnya terdiri atas perubahan aliran darah, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, migrasi cairan, protein, dan sel darah putih (leukosit). (Kumar et al., 2017) Proses inflamasi melibatkan pelepasan mediator vasoaktif dan faktor kemotaksis seperti histamin, leukotrien,

prostaglandin proinflamasi dan limfokin. Zat-zat ini bertanggung jawab atas pelebaran kapiler dan peningkatan permeabilitas, yang mengakibatkan pembengkakan, serta inflamasi jaringan. (Graf, 2000) Cedera pada jaringan memicu respon homeostasis dimana berbagai sel seperti keratinosit, neutrophil dan sel mast melepaskan mediator pro inflamasi. (Kim et al., 2006) Tingginya kadar sitokin inflamasi dan reaktif spesies oksigen (ROS) diusulkan sebagai kontributor mekanisme patofisiologis yang terkait dengan berbagai inflamasi dermatosis. Diakui secara luas bahwa sekresi sitokin oleh keratinosit sebagai respons terhadap cedera, khususnya *Tumor necrosis faktor alpha* (TNF - α) dan *interleukin 1-alpha* (IL-1 α), adalah mediator kunci dari respon inflamasi kulit. Baik sel penghalang epitel maupun residen bawaan imun sel-sel di kulit mengekspresikan reseptor milik seperti Toll keluarga reseptor (TLR) (De Vry et al., 2005) Secara luas telah diakui bahwa sekresi sitokin oleh keratinosit epidermal, terutama TNF - α , *interleukin - 6* (IL-6), dan *interleukin- 1 beta* (IL-1 β), berperan dalam berbagai gangguan imun dan juga inflamasi kulit. (Lee et al., 2012, Xi et al., 2017)

Terdapat sejumlah besar bukti eksperimental menunjukkan bahwa *mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) memiliki peran penting dalam proses inflamasi akut dan inflamasi kronis. Stimulasi kaskade ini merespon beberapa rangsangan, seperti stres mekanik, sitokin inflamasi, syok panas dan kimia, atau produk bakteri, semuanya dapat merangsang induksi *cyclooxygenase-2* (COX-2). Pengikatan NF- κ B ke area

spesifik kB secara kognitif penting untuk penginduksian COX-2 oleh *12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetat* (TPA). (Medeiros et al., 2007)

Phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) juga dikenal sebagai *tetradecanoylphorbol acetate*, *tetradecanoyl phorbol acetate*, dan *phorbol 12-miristat 13-asetat* (PMA), adalah diester phorbol dan promotor tumor poten yang sering digunakan dalam penelitian biomedis. Selain efek tersebut, TPA juga merupakan agen inflamasi yang dapat menyebabkan peradangan kulit dan respon hiperproliferatif. (Stanley et al., 1991, Madsen et al., 2016)

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang mengontrol beberapa proses seluler seperti produksi mediator inflamasi, proliferasi, diferensiasi sel, apoptosis, yang terkait erat dengan respon epitel terhadap cedera. TNF- α berpartisipasi dalam re-epitelisasi dan neovaskularisasi serta memiliki efek menguntungkan pada perbaikan jaringan kulit. Selain itu juga, TNF- α mampu meningkatkan respon imun maupun reaksi inflamasi melalui aktivasi dan induksi sitokin IL-6 dan IL-1 β . (Dainichi et al., 2014, Zhang et al., 2014)

Terdapat beberapa penelitian mengenai agen-agen tertentu yang mampu memberikan respon anti-inflamasi pada hewan model setelah aplikasi topical TPA sebagai penginduksi inflamasinya, seperti pada sebuah penelitian yang menyimpulkan bahwa *caffeic acid (3,4-dihydroxycinnaminic acid)* secara signifikan mampu mereduksi kadar TNF- α kulit mencit yang diberi TPA. (Lee et al., 2012)

Anti inflamasi sebagai terapi memiliki tujuan untuk meringankan rasa nyeri dan membatasi terjadinya kerusakan jaringan. (Katzung, 2004) Terapi anti inflamasi memiliki aktivitas menekan atau mengurangi inflamasi melalui penghambatan pembentukan mediator inflamasi prostaglandin, menghambat pelepasan prostaglandin, dan menghambat migrasi sel leukosit ke area inflamasi. Terapi Anti inflamasi dapat diberikan secara topikal maupun sistemik dengan menggunakan NSAID, glukokortikoid, immunosupresor, antibody monoklonal dan sitokin rekombinan. (Nickoloff and Stevens, 2006) dalam praktik klinis saat ini, terdapat banyak tipe agen antiinflamasi seperti NSAIDS, steroid dan immunosupresan yang secara keseluruhan memiliki bermacam efek samping, oleh karena itu pengembangan agen antiinflamasi dari bahan alami yang lebih efektif dan memiliki sedikit efek samping menjadi penting untuk diteliti. (Mohan et al., 2018) NSAID adalah obat paling umum untuk terapi inflamasi. Namun pemberian jangka panjang secara oral menjadi terbatas karena efek sampingnya yang bermacam-macam termasuk kerusakan gastrointestinal dan ginjal. Selanjutnya, dibandingkan dengan pemberian oral, aplikasi obat topikal mendapat perhatian luas memberikan manfaat yang lebih potensial termasuk dapat melewati metabolisme awal dan mencegah efek samping saluran pencernaan. (Xu et al., 2016)

Selama bertahun-tahun tanaman obat berkontribusi pada pengembangan pengobatan baru untuk berbagai penyakit manusia. Banyak tanaman tropis memiliki aktivitas biologis yang menarik dengan potensi

terapeutiknya, termasuk manggis atau *Garcinia mangostana* (GM). *Garcinia mangostana* telah digunakan selama ratusan tahun di seluruh dunia, sebagian besar di Asia Tenggara, sebagai obat untuk berbagai macam penyakit. (Widowati et al., 2016) Pericarp GM mengandung sejumlah besar senyawa aktif biologis, seperti *xanthones*, *terpenes*, *anthocyanin*, *tanin*, dan *flavonoid*. Lebih dari 68 senyawa jenis xanthone dilaporkan berasal dari GM. Dari jumlah tersebut, α -*mangostin* (α -MG), β -*mangostin* (β -MG), γ -*mangostin* (γ -MG), *garcinone E*, dan *gartanin* adalah yang paling melimpah dan paling sering diteliti. Di laporkan bahwa α -MG, *1-isomangostin* dan *mangostin triacetate* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi pada model mencit. (Shan et al., 2011) dalam sebuah studi melaporkan α -MG menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan menekan ekspresi TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, dan IL-1 β dalam sel manusia U397 yang menyerupai makrofag dan adiposity primer. (Bumrungpert et al., 2010) kandungan dalam Pericarp GM dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis termasuk antioksidan, antijamur, anti-bakteri, sitotoksik, anti-inflamasi, antihistamin, anti-HIV, antimalaria dan aktivitas lainnya. (Widowati et al., 2016)

Dalam penelusuran jurnal baik secara online maupun manual, sampai saat ini masih terbatas penelitian yang menggunakan aplikasi topikal krim ekstrak kulit GM untuk mengobati inflamasi kulit. Berdasarkan hal tersebut di atas maka perlu dilakukan penelitian ekstrak kulit GM sebagai anti inflamasi alternatif alamiah untuk kulit.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah TPA dapat menginduksi inflamasi kulit mencit dengan menilai kadar TNF- α ?
2. Apakah kadar TNF- α lebih tinggi pada aplikasi TPA dibanding dengan TPA yang diberikan aplikasi krim ekstrak kulit GM ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk melihat efek antiinflamasi pemberian ekstrak kulit GM topikal dengan melihat kadar TNF- α pada mencit yang di induksi TPA .

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk melihat kadar TNF- α pada mencit yang diinduksi TPA.
2. Untuk melihat efek setiap dosis krim ekstrak GM terhadap kadar TNF- α pada mencit yang di induksi TPA.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat peningkatan kadar TNF- α pada mencit yang diinduksi TPA.
2. Terdapat kadar TNF- α pada mencit yang dioles TPA lebih tinggi dibandingkan aplikasi TPA yang ditambahkan ekstrak kulit GM.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Akademik

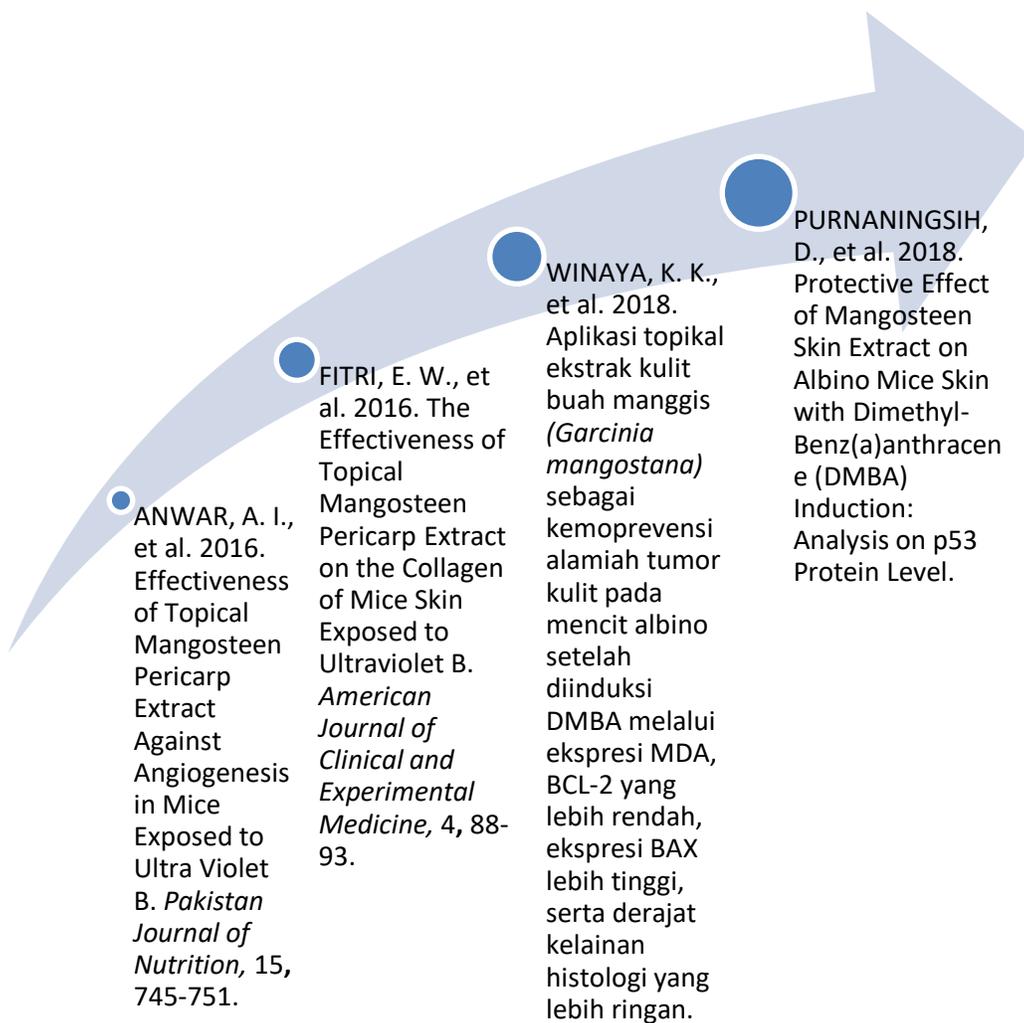
Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan yaitu efek antiinflamasi ekstrak kulit GM berdasar penilaian kadar TNF- α .

1.5.2. Manfaat praktis

Terbuktinya ekstrak kulit GM mempunyai efek anti inflamasi, sehingga ekstrak kulit GM dapat dipakai sebagai pilihan terapi anti inflamasi alamiah.

1.6. Road Map Penelitian

Road Map Penelitian Ekstrak Kulit Manggis
Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Gambar 1. Road Map Penelitian

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Inflamasi Kulit

Inflamasi adalah respon tubuh yang kompleks terhadap rangsangan yang berbahaya dan merugikan tubuh seperti serangan pathogen yang bertindak sebagai sinyal terhadap invasi partikel asing, yang melibatkan sel kekebalan tubuh, pembuluh darah, dan mediator molekuler. (Marzaimi and Aizat, 2019)

Inflamasi kulit dapat diartikan berupa peradangan kulit akibat gangguan sistem pertahanan dari lapisan kulit, maupun sebagai akibat dari respons terhadap cedera internal / eksternal ataupun agen infeksi spesifik. (Dainichi et al., 2014, `Attiq et al., 2017) faktor-faktor tersebut memicu respon homeostasis dimana berbagai sel seperti keratinosit, neutrophil dan sel mast melepaskan mediator pro inflamasi seperti sitokin, kemokin dll. (Puigneró and Queralt, 1997, Kim et al., 2006) Secara luas telah diakui bahwa sekresi sitokin oleh keratinosit epidermal, terutama *Tumor nekrosis faktor- alfa* (TNF - α), *interleukin – 6* (IL-6), dan *interleukin- 1 beta* (IL-1 β), berperan dalam berbagai gangguan imun dan juga inflamasi kulit. (Lee et al., 2012, Xi et al., 2017)

Pada tingkat jaringan, inflamasi ditandai dengan kemerahan, bengkak, panas, nyeri, dan kehilangan fungsi jaringan, yang dihasilkan dari

kekebalan lokal, vaskular dan respons sel inflamasi terhadap infeksi atau cedera. Selama proses inflamasi terjadi mikrosirkulasi termasuk perubahan permeabilitas pembuluh darah, rekrutmen dan akumulasi leukosit, serta pelepasan mediator inflamasi. Sebagai respon terhadap cedera jaringan, tubuh memulai pensinyalan kimiawi yang merangsang respons yang bertujuan menyembuhkan jaringan yang cedera. Sinyal-sinyal ini mengaktifkan chemotaxis leukosit dari sirkulasi umum ke area kerusakan. Aktivasi leukosit menghasilkan sitokin yang menginduksi respon inflamasi. (Chen et al., 2018)

Inflamasi umumnya diklasifikasikan kedalam dua kategori, yaitu akut dan kronik. Inflamasi akut berlangsung singkat dari beberapa menit hingga beberapa hari, sementara inflamasi kronik dapat berlangsung hingga tahunan. Pada Inflamasi akut, ketika partikel asing terdeteksi menyerang tubuh melalui membran fosfolipid, sel akan memicu jalur fosfolipase A mengarah pada biosintesis prostanoïd dengan memproduksi asam arakhidonat. Prostanoid seperti prostaglandin dan prostacyclin dihasilkan dari prekursor prostaglandin G₂ / H₂ akan mengaktifkan makrofag, yang melepaskan mediator inflamasi lainnya seperti TNF- α . (Marzaimi and Aizat, 2019, Wahid and Miskad, 2016)

Jalur inflamasi berdampak pada patogenesis dari sejumlah penyakit kronis, melibatkan mediator inflamasi dan jalur regulasi. Stimulus inflamasi mengaktifkan pensinyalan jalur intraseluler yang kemudian mengaktifkan

produksi mediator inflamasi. Stimulus inflamasi primer, termasuk produk mikroba dan sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 memediasi inflamasi melalui interaksi dengan TLR (*Toll-Like Receptors*), reseptor IL-1 (IL-1R), reseptor IL-6 (IL-6R) dan reseptor TNF (TNFR). Aktivasi reseptor memicu jalur pensinyalan intraseluler yang penting, termasuk *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan *nuclear factor kappa-B* (NF- κ b). (Chen et al., 2018)

2.2. Sitokin Proinflamasi pada Kulit (TNF- α)

Sitokin adalah pengatur respon inang terhadap infeksi, respons imun, peradangan, dan trauma. Stimulasi primer inflamasi, termasuk produk mikrobial dan sitokin adalah TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. (Dinarello, 2000, Chen et al., 2018) Stimulasi TNF- α oleh keratinosit mengawali ekspresi sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-6, dan IL-1 β . (Zhang et al., 2014) Secara luas telah diakui bahwa sekresi sitokin oleh keratinosit epidermal, terutama TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , berperan dalam berbagai gangguan imun dan juga peradangan pada kulit. (Lee et al., 2012, Xi et al., 2017)

TNF- α adalah sitokin proinflamasi dengan fungsi penting dalam imunitas dan homeostasis seluler. TNF- α berinteraksi dengan dua reseptor yang berbeda, yang ditunjuk sebagai reseptor TNF- α 1 (TNFR1) dan reseptor TNF- α 2 (TNFR2), yang diekspresikan secara berbeda pada sel dan jaringan dan memulai jalur transduksi sinyal yang berbeda dan tumpang tindih.

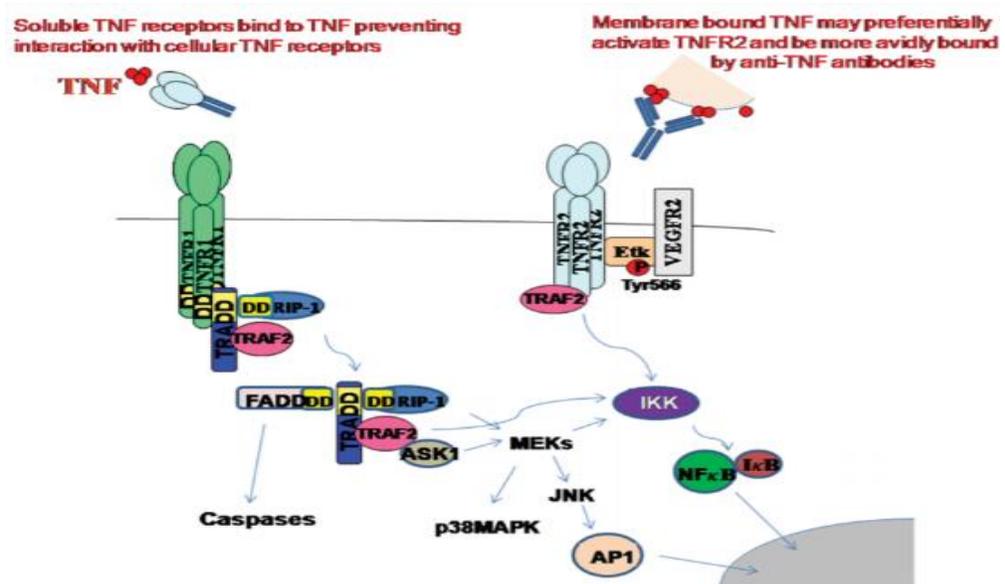
Rangkaian pensinyalan yang beragam ini mengarah pada serangkaian respons seluler, yang meliputi kematian sel, kelangsungan hidup sel, diferensiasi, proliferasi, dan migrasi. Sel-sel endotel vaskular merespon TNF- α dengan menjalani sejumlah perubahan proinflamasi, yang meningkatkan adhesi leukosit, migrasi transendotelial dan kebocoran vaskular, dan meningkatkan trombosis. Disregulasi proses ini adalah ciri khas dari penyakit radang dan kanker.(Blaser et al., 2016, Bradley, 2008)

Jalur transduksi sinyal TNF- α rumit dan masih belum sepenuhnya dipahami. Pengaturan faktor transkripsi NF- κ B adalah komponen kunci dari transduksi sinyal TNF- α . Berdasarkan studi pada kultur sel terhadap mencit, baik pro-inflamasi ataupun jalur kematian diaktivasi oleh TNF- α , dan terkait dengan cedera jaringan, sebagian besar dimediasi melalui TNFR1. Konsekuensinya pensinyalan TNFR2 kurang dikarakterisasi dengan baik, tetapi TNFR2 telah terbukti memediasi sinyal yang mempromosikan perbaikan jaringan dan angiogenesis.(Bradley, 2008)

Pengikatan TNF- α ke TNFR1 dapat menyebabkan pelepasan nya silencer of death domain (SODD) dan memungkinkan pelepasan TNFR associated DD protein (TRADD). TRADD menginisiasi pensinyalan dengan merekrut reseptor interacting protein-1 (RIP-1), TNFR associated factor - 2 (TRAF-2). Dalam beberapa menit kompleks antara TRADD - RIP-1 – TRAF-2 akan terbentuk. Pengikatan TNF- α ke TNFR1 ini dapat meningkatkan aktivasi

NF- κ B faktor pendorong utama transkripsi pensinyalan kelangsungan hidup sel, serta kematian sel. (Bradley, 2008, Blaser et al., 2016)

Pensinyalan selanjutnya melibatkan rekrutment dan aktivasi mitogen activated protein kinase (MAPK). RIP-1 diperkirakan memediasi MEKK-3 dan mentransformasikan growth factor- β (TGF- β), activated kinase (TAK)-1 yang pada gilirannya mengaktifasi inhibitor kompleks- β (IK- β), inhibitor kompleks kinase (IKK) kompleks. IKK mengatur aktifasi jalur NF- κ B menjadi I κ B fosforilasi. I κ B fosforilasi menghasilkan degradasi oleh proteasome dan melepaskan NF- κ B untuk translokasi nuclear dan aktivasi transkripsi gen. Jalur ini mengatur produksi sitokin pro inflamasi dan rekrutment sel inflamasi yang berkontribusi pada respon inflamasi. (Chen et al., 2018, Bradley, 2008)



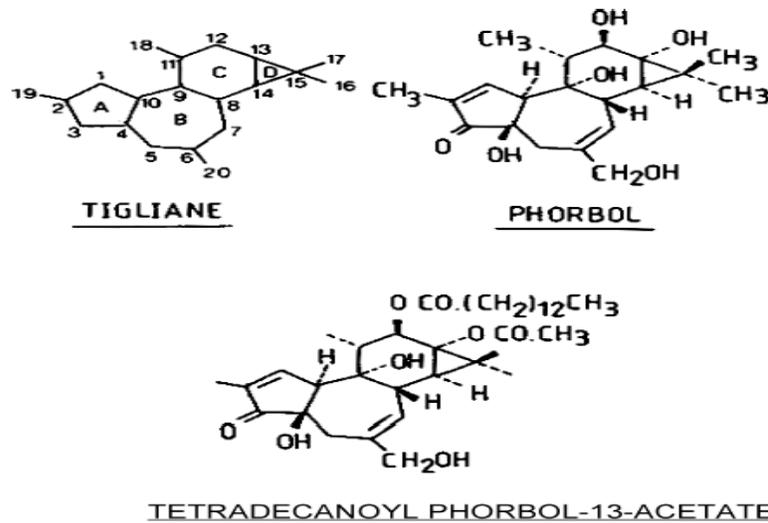
Gambar 2. Jalur TNF

Jalur pensinyalan yang mengarah ke respons seluler utama TNF. Mencegah TNF berinteraksi dengan reseptornya dan mengaktifkan jalur ini, dapat digunakan untuk mengobati penyakit inflamasi (Bradley, 2008)

2.3. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)

Phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) dikenal juga sebagai *tetradecanoylphorbol acetate*, *tetradecanoyl phorbol acetate*, dan *phorbol 12-miristat 13-asetat* (PMA), adalah *diester phorbol* dan promotor tumor poten yang sering digunakan dalam penelitian biomedis. Selain efek tersebut, TPA juga merupakan agen inflamasi yang dapat menyebabkan peradangan kulit dan respon hiperproliferatif. (Stanley et al., 1991, Madsen et al., 2016)

Phorbol ester adalah diterpenoid tetrasiklik. Struktur phorbol ester tergantung pada tetracyclic kerangka karbon diterpene yang dikenal sebagai *tigliane*. *Tigliane* adalah bagian alkohol mendasar dalam ester-ester phorbol. *Tigliane* berisi empat cincin yang disebut sebagai A, B, C, dan D. Hidroksilasi struktur dasar ini memiliki posisi yang berbeda dan kemudian berikatan dengan ester menghasilkan pembentukan bermacam varietas senyawa ester phorbol. *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate* merupakan ester phorbol yang berikatan dengan *tigliane* pada posisi cincin 12 dan 13. (Goel et al., 2007)



Gambar 3. Struktur TPA

TPA adalah obat bermolekul kecil yang mengaktifkan transduksi sinyal enzim protein kinase C (PKC) dengan langsung mengikat ke domain C1. Umumnya, TPA digunakan sebagai agen pemacu tumor untuk karsinogenesis kulit pada hewan pengerat dan dikaitkan dengan peningkatan proliferasi sel dalam sel ganas dari beberapa jenis tumor. Selain sebagai agen pemacu tumor, TPA juga menyebabkan peradangan kulit lokal dengan peningkatan ketebalan epidermal, infiltrasi sel-sel seperti peradangan. TPA diketahui menginduksi inflamasi dengan mengaktifkan berbagai sitokin proinflamasi dan infiltrasi leukosit serta makrofag yang digunakan sebagai penanda inflamasi. Peradangan yang diinduksi oleh TPA dengan merangsang proliferasi sel epidermis dan hiperplasia. (Madsen et al., 2016, Chen et al., 2018)

Jaringan epidermis terdiri dari sel keratinosit, Langerhans dan tipe sel lainnya. Ketika epidermis terpapar dengan TPA, sel keratinosit dan Langerhans menstimulasi aktivasi protein kinase C (PKC), menghasilkan

aktifasi P13K/Akt, Erk, dan NF- κ B jalur transduksi signal. Akt dan NF- κ B berperan dalam aktifasi enzim kunci inflamasi seperti iNOS dan COX-2. (Khan et al., 2013)

Aplikasi topikal TPA pada telinga tikus telah banyak digunakan untuk mengevaluasi dan memahami aktivitas inflamasi dan prosesnya. Tanda utama inflamasi kulit adalah meningkatnya edema kulit, tanda lainnya adalah peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan proliferasi keratinosit epidermis. Xu *et al* dalam studinya melaporkan, dibandingkan dengan kontrol, aplikasi topikal TPA pada telinga mencit menunjukkan peningkatan yang signifikan kadar IL-1b, IL-6, TNF-a dan COX-2 di jaringan telinga tikus, masing-masing ($P < 0,05$). Namun, aplikasi topikal celecoxib sebelum pemberian TPA, menunjukkan berkurangnya kadar TNF- α , IL-6, IL-1 β dan COX-2 secara signifikan. Dalam studi ini Analisis imunohistokimia lebih lanjut menunjukkan bahwa aplikasi topikal celecoxib menekan IL-1b IL-6, TNF-a, dan COX-2 yang diinduksi TPA, dengan memblokir jalur pensinyalan I κ B kinase (IKK)/NF- κ B. (Xu et al., 2016)

Terdapat sejumlah besar bukti eksperimental menunjukkan bahwa *mitogen activated protein kinase* (MAPK) dan NF- κ B memiliki peran penting dalam proses inflamasi akut dan kronis. Rangsangan pada kaskade ini seringkali berespon terhadap bermacam stimulus seperti stress mekanik, Sitokin pro inflamasi, syok panas dan kimia, atau produk bakteri, semuanya

dapat merangsang induksi COX -2. Telah dibuktikan bahwa pengikatan NF- κ B ke situs κ B spesifik secara fungsional penting terhadap induksi COX-2 oleh promotor prototipe tumor *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate* (TPA). Selain itu, partisipasi *aktivator protein-1* (AP-1) dalam ekspresi gen *cox-2* juga dilaporkan. Banyak bukti menunjukkan bahwa *I κ B kinase* (IKK) memfosforilasi I κ B dependen dengan NF- κ B yang merupakan prasyarat untuk aktivasi NF- κ B di dalam nukleus, dan *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *signal-extracellular regulated kinase* (ERK) dan *protein kinase C* (PKC) juga terlibat dalam aktivasi NF- κ B dan ekspresi COX-2 dalam respon terhadap TPA. (Medeiros et al., 2007, Chun et al., 2003)

Penelitian yang dilakukan oleh Lee Sun Hwa, dkk pada tahun 2012 dengan menginduksi inflamasi pada kulit mencit jantan berusia 6-8 minggu menggunakan TPA. TPA (1,0 μ g) dilarutkan dalam 20 μ l aseton diaplikasikan pada bagian dalam dan luar permukaan telinga tikus setiap hari selama 3 hari selama 1 jam. Setelah 3 hari, dilakukan biopsi telinga berdiameter 5 mm. Pada pemeriksaan didapatkan peningkatan sitokin seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. (Lee et al., 2012)

Stanley dkk pada tahun 1991 melakukan penelitian dengan mengaplikasikan TPA topikal pada telinga tikus. Respon edema dicapai dalam waktu 6 jam. TPA juga menginduksi infiltrasi netrofil pada 24 jam setelah aplikasi. TPA dosis 10 μ l dioleskan pada permukaan dalam dan luar telinga tikus dengan mikropipet pada pagi hari. Aplikasi TPA dilakukan pada

hari 0,2,4,7 dan 9, lalu mencit di terminasi pada hari 0,2,3,4,7,8,9 dan 10. Hasil penelitian didapatkan bahwa pada hari ke 11 ketebalan epidermis relatif tetap meningkat pada hari ke 9, yang menjadi parameter lambatnya regresi spontan. (Stanley et al., 1991)

2.4. Ekstrak kulit *Garcinia Mangostana*

Buah manggis (*Garcinia mangostana*) adalah jenis buah yang tumbuh di kawasan Asia seperti Malaysia, Myanmar, Thailand, Filipina, Sri Lanka, dan India. Manggis juga disebut sebagai "ratu buah" karena rasa tropisnya yang unik dan lezat. Buah nya memiliki kulit berwarna ungu gelap atau kemerahan pada bagian dalamnya dan berisi pulpa putih yang dapat dimakan, dengan rasa sedikit asam dan manis, serta memiliki bau enak. (Ibrahim et al., 2016) Manggis terdiri dari 17% kulit, yang mengandung 62.05% air, 0.63% lemak, 0.71% protein, 1.17% gula and 35.61% karbohidrat. (Gondokesumo et al., 2018)

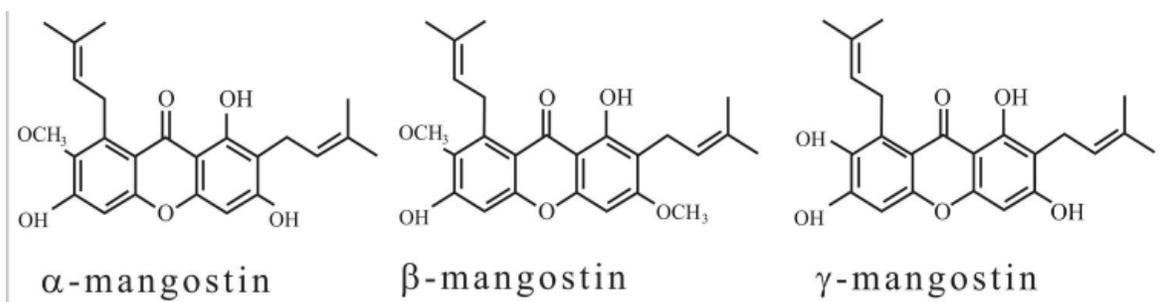
Manggis telah dilaporkan mengandung senyawa fenolik yang kompleks, seperti *tannin*, *flavonoid*, *xanthone*, dan zat bioaktif lainnya. Senyawa fenolik dilaporkan memiliki berbagai efek biologis seperti kemampuan menangkal radikal bebas, anti mutagen, dan anti kanker. *Flavonoid* yang merupakan kelompok senyawa alami yang memiliki aktivitas antioksidan dan juga antiinflamasi. *Tannin* yang dapat ditemukan pada kulit buah manggis umumnya digunakan sebagai astringen, selain itu tannin

menunjukkan aktivitas antioksidan, antibakterial, antiinflamasi dan antikanker. Kulit buah manggis juga mengandung beberapa xanthenes. (Pothitirat et al., 2009, Koleckar et al., 2008, Werdiningsih et al., 2020)

Xanthone adalah senyawa polifenol organik dengan rumus molekul C₁₃H₈O₂. Kerangka tricyclic dari struktur *xantone* memainkan peran penting dalam sifat biologisnya, namun bervariasi tergantung pada posisi kelompok dan substitusi fungsional. Penelitian fitokimia menunjukkan komponen yang berperan adalah derivat xanthone seperti α -, β -, γ - *mangostin*, *gartinin*, 1- dan 3- *isomangostin*. (Arif et al., 2014, Mohan et al., 2018)



Buah manggis



Gambar 4. Buah Manggis dan Struktur kimia Xanthone

(sumber : Shan T, 2011)

Selama berabad-abad, manggis digunakan sebagai agen obat di Asia Tenggara untuk pengobatan diare, infeksi kulit dan luka, tuberculosis, serta jerawat. (Arif et al., 2014, Tewtrakul et al., 2009) Senyawa *xanthone* yang berasal dari kulit manggis ini telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan, antitumor, antiinflamasi, anti alergi, antibakteri, antijamur, antivirus, dan antimalarial. (Cho et al., 2014)

2.5. Anti inflamasi Ekstrak Manggis

Ekstrak manggis mengandung senyawa fenolik yang kompleks, seperti *tannin*, *flavonoid*, *xanthone*, dan zat bioaktif lainnya. Kandungan dari ekstrak manggis dilaporkan memiliki efek antioksidan, antitumor, anti-inflamasi, anti alergi, efek antibakteri, antijamur dan antiviral. Senyawa bioaktif utama yang ditemukan pada kulit manggis (*Garcinia Mangostana*) adalah *Xanthone*. (Widowati et al., 2016) Terdapat lebih dari 68 senyawa jenis *xanthone* yang dilaporkan. Dari jumlah tersebut, *α-mangostin (α-MG)*, *β-mangostin (β-MG)*, *γ-mangostin (γ-MG)*, *garcinone E*, dan *gartanin* merupakan jenis yang dominan. Pothitirat dkk dalam studinya melaporkan, pericarp manggis pada tahap matang mengandung komposisi α -GM yang lebih dominan dibanding jenis *xanthone* yang lain. (Pothitirat et al., 2009) Di laporkan bahwa α - MG, *1-isomangostin* dan *mangostin triacetate* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi pada model mencit. (Shan et al., 2011) Flavonoid sebagai antiinflamasi

bekerja dengan menekan NF- κ B yang menghambat pelepasan phospholipase A2 sehingga tidak terjadi transkripsi mediator sitokin proinflamasi. (Arawwawala et al., 2010)

Contoh mekanisme kerja senyawa manggis terhadap inflamasi akut adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) di jalur asam arachidonic yang mengakibatkan tanda-tanda kardinal peradangan. Selain itu, kaskade pensinyalan NF- κ B juga bisa menjadi salah satu target utama untuk penghambatan xanthone untuk respon antiinflamasi. (Marzaimi and Aizat, 2019)

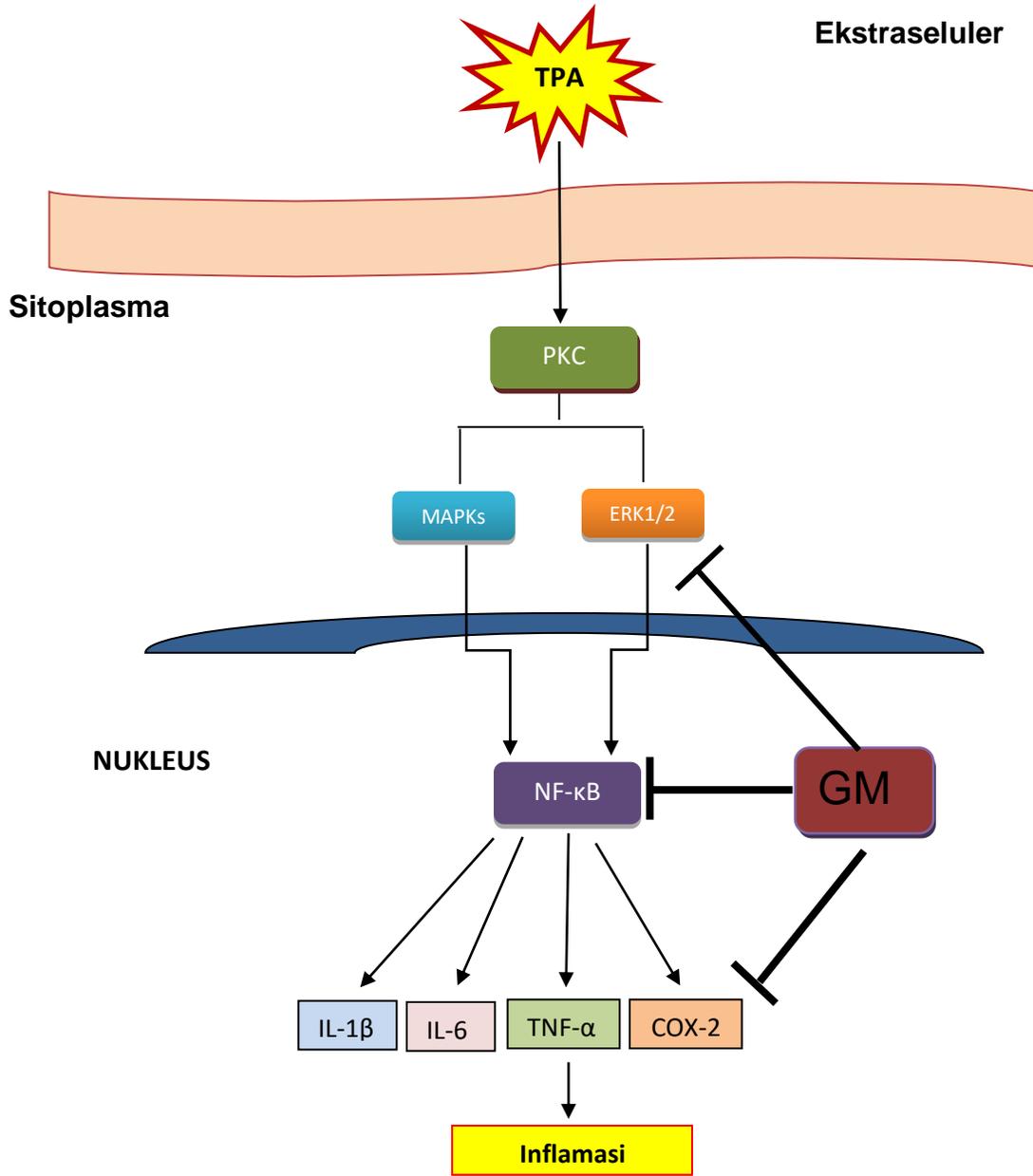
α -Mangosteen yang pertama kali diisolasi dari manggis pada tahun 1855, adalah antagonis kompetitif dari reseptor histamin H1 dan memiliki banyak sifat biologis, seperti anti-inflamasi, anti-oksidatif kerusakan dan aktivitas antioksidan. Pada studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa α -MG secara signifikan menghambat *nitric oxide* (NO), *prostaglandin E2* (PGE2), *tumor necrosis factor* (TNF) - α dan produksi induksi NOS (iNOS) pada stimulasi lipopolisakarida (LPS) RAW 264,7. Prostaglandin - E2, TNF- α dan iNOS adalah sitokin yang terlibat dalam proses inflamasi, termasuk permeabilitas pembuluh darah yang meningkat, pelebaran pembuluh darah dan kemotaksis neutrofil. (Liu et al., 2012, Cho et al., 2014)

Pada sebuah 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 IL-1, IL-8 atau TNF- α melalui beberapa jalur pensinyalan termasuk protein kinase kinase yang diaktifkan-mitogen (MEK), *Jun N-terminal kinase* (JNK), *signal-extracellular regulated kinase* (ERK), transduser sinyal dan aktivator *transkripsi 1* (STAT-1), dan *protein aktivator 1* (AP -1) dalam sel-sel ini . (Liu et al., 2012, Gutierrez-Orozco and Failla, 2013)

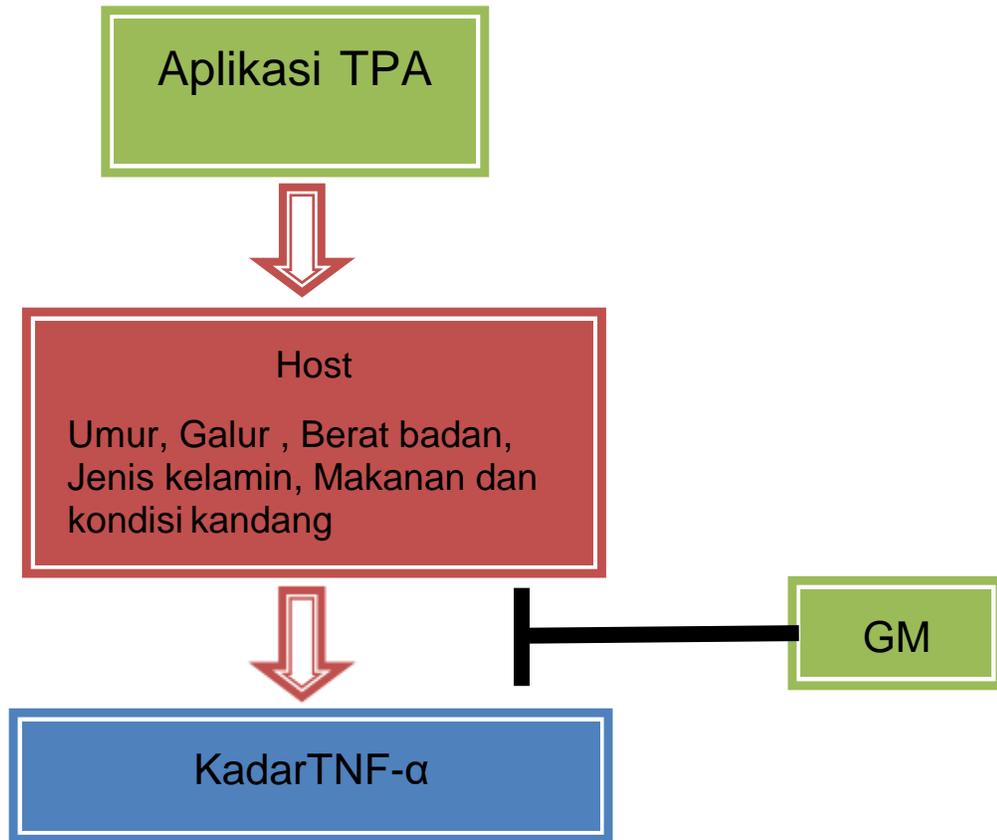
Studi lain juga melaporkan aktivitas anti-inflamasi dari GM dan α -mangostin dalam kultur sel. Pada sel manusia RAW264.7 yang menyerupai makrofag, ekstrak manggis dan α -mangostin menekan sekresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan COX-2, sementara α -MG menghambat TNF- α dan IL-4. (Tewtrakul et al., 2009) Selain itu, α -MG menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan menekan ekspresi TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, dan IL-1 β dalam sel manusia U397 yang menyerupai makrofag dan adiposity primer. (Bumrungpert et al., 2010), α -MG bekerja dengan cepat pada aktivitasnya sebagai anti inflamasi, dalam sebuah studi menunjukkan jika α -MG berpotensi menghambat inflamasi pada 3 jam setelah pengobatan. (Ibrahim et al., 2016) Pada sebuah studi menunjukkan bahwa ekstrak manggis memiliki aktivitas antibakteri melawan *S. aureus* dan secara dramatis menurunkan regulasi sitokin proinflamasi TNF- α , IL-6, dan IL-1 β melalui jalur *Toll-like receptor-2* (TLR-2), dan juga mendukung proses penyembuhan luka. (Tatiya-aphiradee et al., 2019)

2.5. Kerangka Teori

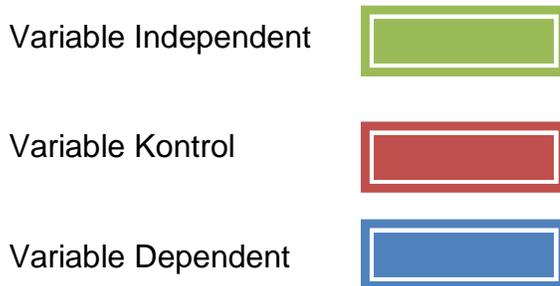


Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian

2.6. Kerangka Konsep



Keterangan :



Gambar 6. Kerangka Konsep