KARYA AKHIR

EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT MANGGIS *(GARCINIA MANGOSTANA L.)* PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALISA KADAR IL-6)

ANTI INFLAMMATION EFFECT OF GARCINIA MANGOSTANA PERICARP EXTRACT CREAM IN ALBINO MICE INDUCED BY 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALYSIS OF IL-6 LEVEL)

IRENE DJUARDI

C 115171002

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 L.) PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALISA KADAR IL-6)

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

IRENE DJUARDI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020

KARYA AKHIR

EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT MANGGIS (GARCINIA MANGOSTANA L.) PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALISA KADAR IL-6)

Disusun dan diajukan oleh

IRENE DJUARDI

Nomor Pokok : C115171002

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), FINSDV, FAADV	**Dr. dr.Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV**
Pembimbing Utama	Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Unhas	Dekan, Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D **NIP: 19680518 199802 2 001**	**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes** **NIP: 19671103 199802 1 001**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Irene Djuardi

No. Stambuk : C115171002

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, 10 Oktober 2020

Yang menyatakan

METERAI TEMPEL

TGL. 20

DCE67AHF738379791

6000

ENAM RIBU RUPIAH

Irene Djuardi

PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur bagi Tuhan Yang Maha Esa atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat selesai. Saya ucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang 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 ucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

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

Kepada yang terhormat Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes 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. Sri Vitayani M, SpKK, FINSDV, FAADV. atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Juga kepada penguji saya dr. Agussalim Bukhari, Sp.GK(K), M.Clin, M.Med, Ph.D atas segala bimbingan, masukan, kebaikan, didikan, dan inspirasinya 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 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, ayahanda Suria Djuardi dan ibunda dr. Suliana Sujanto atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Kupanjatkan doa kepada Sang Maha Kuasa agar mereka senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, dan rezeki yang baik. Kepada adik saya William Djuardi, serta seluruh keluarga besar saya yang telah memberikan semangat dan dukungan doa serta kasih

sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa menghimpun segala kebaikan dan menyimpannya di tengah keluarga yang bahagia.

Terimakasih kepada seluruh teman-teman PPDS Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas segala bantuan, kebaikan, dan semangat bagi penulis selama menempuh pendidikan. Teristimewa kepada teman-teman seperjuangan ‘Furious 8” dr. Yulia Asmarani, dr. Dewi Nur Komalasari, dr. Kirana Prasanti Mokoagow, dr. Welly Wijayanti, dr. Erlian Dimas Anggraini, dr. Andi Nurhaerani Zainuddin, serta kepada dr. Olivia Wibisono, SpDV dan dr. Ivan Kurniadi, terimakasih penulis ucapkan atas segala persahabatan, persaudaraan, perhatian, dukungan, bantuan dan doa sehingga penulis bisa menyelesaikan pendidikan dengan baik. Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peiajaran 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, 10 Oktober 2020

Irene Djuardi

EFEK ANTI INFLAMASI KRIM EKSTRAK KULIT MANGGIS (GARCINIA MANGOSTANA L.) PADA MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALISA KADAR IL-6)

Irene Djuardi[1,2,3], Siswanto Wahab[1,2,3], Khairuddin Djawad[1,2], Ilham Jaya Pattelongi[4], Sri Vitayani[1], Agussalim Bukhari[5]

[1]Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
[2]Rumah Sakit Dr. Wahiddin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia
[3]Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
[4]Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
[5]Departemen Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Pendahuluan: Inflamasi akut merupakan respon pelindung awal tubuh terhadap rangsangan eksternal. Reaksi inang terhadap rangsangan eksternal menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, termasuk sitokin proinflamasi. Salah satu sitokin yang penting dalam respon inflamasi akut adalah Interleukin-6 (IL-6). Peristiwa kompleks dan mediator yang terlibat dalam reaksi inflamasi dapat memperburuk berbagai penyakit. Karena itu, penggunaan agen antiinflamasi sangat membantu dalam terapi inflamasi yang patologis. Saat ini telah tersedia berbagai agen terapi penyakit inflamasi, khususnya inflamasi kulit. Namun, efek samping terutama pada penggunaan jangka panjang membatasi penggunaan obat anti inflamasi konvensional. Oleh karena itu, perlu dikembangkan bahan-bahan alami yang lebih aman sebagai agen anti inflamasi. Salah satu tumbuhan yang digunakan secara tradisional sebagai anti inflamasi adalah manggis (Garcinia mangostana).
Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi pemberian krim ekstrak kulit Garcinia Mangostana topikal dengan mengamati kadar IL-6 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 IL-6 jaringan.
Hasil: Kelompok mencit yang diberikan aplikasi topikal krim ekstrak kulit Garcinia mangostana memiliki kadar IL-6 yang lebih rendah dibandingkan kelompok TPA, dengan kadar IL-6 terendah pada konsentrasi krim 2,5%
Kesimpulan: Krim ektrak kulit buah manggis sebagai bahan alami memiliki efek antiinflamasi akut pada kulit.

Kata kunci: *Garciana mangostana*, IL-6, inflamasi kulit, TPA

ANTI INFLAMMATION EFFECT OF GARCINIA MANGOSTANA PERICARP EXTRACT CREAM IN ALBINO MICE INDUCED BY 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA) (ANALYSIS OF IL-6 LEVEL)

Irene Djuardi[1,2,3], Siswanto Wahab[1,2,3], Khairuddin Djawad[1,2], Ilham Jaya Pattelongi[4], Sri Vitayani[1], Agussalim Bukhari[5]

[1]Departement of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia
[2]Dr. Wahiddin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia
[3]Universitas Hasanuddin Hospital, Makassar, Indonesia
[4]Public Health Department, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia
[5]Clinical Nutrition Departement, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Introduction: Acute inflammation is the body's protective mechanism against external stimuli. Host reaction against external stimuli cause the release of inflammatory mediators, including pro-inflammatory cytokines. One substantial cytokines in the acute inflammatory response is the inleukin-6 (IL-6). The complex mechanism and mediators involved in inflammatory response can aggravate diseases. Thus, the use of anti-inflammatory agents is very helpful in the treatment of pathological inflammation. Currently, there are many agents for the treatment of inflammatory diseases, particularly skin inflammation. However, the side effects, especially in long-term use, may limit the use of conventional anti-inflammatory drugs. Therefore, it is necessary to develop natural ingredients that are safer alternative as anti-inflammatory agents. One of the plant that is traditionally used as an anti-inflammatory agent is mangosteen (*Garcinia mangostana*).

Objective: This study aim to understand the anti-inflammatory effect of topical application of *Garcinia mangostana* extract cream by observing the level of IL-6 in mice induced with 12-O-Tetradecanoylphorbol-13 Acetate (TPA).

Method: 35 healthy mice were used as study samples. The samples were divided in to 7 groups. The first group was the control group with no treatment, second group was the control group with only TPA application, while the others are the treatment groups that received application of base cream, mangosteen peel extract cream 2.5%, 5%, 10%, and 20% following TPA application. The mice's skin are biopsied 6 hours after the last application of mangosteen peel extract cream and we performed ELISA test to measure the level of tissue IL-6.

Result: The group of mice treated with topical application of mangosteen peel extract cream have lower levels of IL-6 compared to those from the TPA group, with the lowest level of IL-6 in the 2.5% cream concentration group.

Conclusion: Mangosteen peel extract cream as a natural ingredient has acute anti-inflammatory effect in the skin.

Keywords: *Garciana mangostana,* IL-6, skin inflammation, TPA

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR iii
DAFTAR TABEL iv
DAFTAR LAMPIRAN v
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN vi
BAB I 1
PENDAHULUAN 1
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 5
1.3. Tujuan Penelitian 5
1.3.1. Tujuan Umum 5
1.3.2. Tujuan Khusus 6
1.4. Hipotesis Penelitian 6
1.5. Manfaat Penelitian 6
1.5.1. Manfaat Akademik 6
1.5.2. Manfaat Praktis 6
1.6. Road Map Penelitian 7
BAB II 8
TINJAUAN PUSTAKA 8
2.1. Inflamasi Kulit 8
2.2. Interleukin-6 (IL-6) 12
2.3. 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA) 15
2.4. Tanaman Manggis 16
2.4.1. Efek Antiinflamasi Kulit Manggis 19
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. Prosedur Penelitian 27
3.6.1. Studi Preliminari 27
3.6.2 Pembuatan Model Binatang 29
3.6.3. Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis 30
3.6.4. Pembuatan Krim Ekstrak Kulit Manggis 31
3.6.5. Pengenceran TPA 33
3.6.6. Pemeriksaan Interleukin-6 dengan ELISA 33
3.7.2. Diagram Alur Penelitian 36
3.8. Identifikasi Variabel 37
3.9. Definisi Operasional Dan Kriteria Obyektif 37
3.10. Pengolahan dan Analisis Data 38
3.11. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (Ethical Approval) 39
BAB IV 40
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 40
4.1. Hasil Penelitian 40
4.2. Efek TPA Dan Base Cream (BC) Terhadap Kadar IL-6 Jaringan 41
4.3. Efek Aplikasi Krim GM dengan Berbagai Dosis Setelah Induksi TPA Terhadap Kadar IL-6 Jaringan 43
4.4. Pembahasan 45
BAB V 49
KESIMPULAN DAN SARAN 49
5.1. Kesimpulan 49
5.2. Saran 49
DAFTAR PUSTAKA 50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Road Map Penelitian Ekstrak Kulit Manggis Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin .. 7
Gambar 2 Efek Pleiotropik IL-6 14
Gambar 3. Struktur kimia TPA 15
Gambar 4. Buah dan tanaman manggis 17
Gambar 5. Struktur kimia xanthone utama kulit manggis 18
Gambar 6. Peranan Xanthone dalam menghambat proses inflamasi 22
Gambar 7. Kadar IL-6 jaringan pada kelompok kontrol, TPA dan TPA+BC . 42
Gambar 8. Grafik kadar IL-6 jaringan pada berbagai kelompok dosis GM 44

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil pengujian kadar ekstrak kulit manggis 31
Tabel 2. Formula konsentrasi Ekstrak Kulit Manggis (F1, F2 dan F3) dalam sediaan krim. 32
Tabel 3. Hasil analisis kadar IL-6 jaringan pada berbagai kelompok..... 40
Tabel 4.. Efek TPA dan Base Cream terhadap kadar IL-6 jaringan..... 42
Tabel 5. Efek Berbagai dosis penambahan GM 12 dan 24 jam setelah induksi TPA terhadap kadar IL-6 jaringan..... 43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil studi preliminary 55
Lampiran 2 Ekstrak kulit manggis..... 56
Lampiran 3 Krim ekstrak kulit manggis.....56
Lampiran 4 Pengenceran TPA.....57
Lampiran 5 Pembuatan model binatang.....58
Lampiran 6 Pengumpulan spesimen.....58
Lampiran 7 Kit ELISA.....59
Lampiran 8 Proses ELISA.....59
Lampiran 9 Deskripsi Statistik Kadar IL-6.....60
Lampiran 10 Uji Normalitas Kadar IL-6.....61
Lampiran 11 Gambar Grafik Kadar IL-6 jaringan pada kelompok kontrol, TPA dan TPA+BC.....63
Lampiran 12 Gambar Grafik kadar IL-6 jaringan pada berbagai kelompok dosis GM.....64
Lampiran 13 Uji Distribusi Shapiro Wilk.....64
Lampiran 14 Hasil Uji One-Way Anova Kadar IL-6.....65
Lampiran 15 Uji Post Hoc Kadar IL-6.....65

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

µg	: Micro gram
µl	: Micro Liter
AA	: Arachidonic Acid
Anova	: *Analysis of Variance*
AP-1	: Activator Protein-1
b/b	: Bobot per Bobot
BC	: Base Cream
Bcl-2	: B-Cell Lymphoma 2
COX-2	: Cyclooxygenase-2
CRP	: Protein C-Reaktif
DC	: Dendritic cell
Dmba	: 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene
Erk	: Extracellular Signal-Regulated Kinase
GM	: Garcinia Mangostana
IFNα	: Interferon-α
IFNγ	: Interferon y
IL-1β	: Interleukin-1 Beta
IL-6	: Interleukin-6
iNOS	: *Inducible Nitric Oxide Synthase*
IKK	: IκB kinase
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LSD	: *Least Significance Different*
MAPKs	: *Mitogen Activated Protein Kinase S*
Mg/Kg	: Miligram per Kilogram
mRNA	: *Messenger Ribonucleic Acid*
NaCl	: *Sodium Chloride*
NF-Kb	: *Nuclear Factor Kappa B*
NK	: Natural Killer
NO	: *Nitric Oxide*

OD	: Optical Density
OVA	: Ovalbumin
P13K/Akt	: Phosphoinositide 3-kinases/ Ak strain transforming
PAMP	: Pathogen associated molecular patterns
PBS	: Phosphate-buffered saline
pDCs	: DC Plasmacytoid
pg/mL	: Picogram per Mililiter
PGE2	: Prostaglandin E2
PH	: *Power of Hydrogen*
PKC	: *Protein Kinase C*
RANKL	: Aktivator Reseptor Ligan NF-kappaB
RPM	: *Revolution Per Minute*
SD	: standar deviasi
SPSS	*: Statistical Product and Service Solution*
STAT3	: *Signal Transducer And Activator Of Transcription 3*
TGF-β	: *Transforming Growth Factor Beta*
Th17	: *T Helper 17*
TNF-α	: *Tumor Necrosis Factor-α*
TPA	: *12-O-Tetradecanoylphorbol-13 Acetate*
Treg	: T regulator
UVB	: Ultra Violet B
VEGF	: *Vascular Endothelial Growth Factor*
WHO	: *Word Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kulit manusia memiliki fungsi utama untuk melindungi organ dengan berperan sebagai sawar fisiologis terhadap paparan zat kimia dan agen biologis, termasuk kosmetik, sabun, sinar ultraviolet, patogen, polutan lingkungan dan mikroorganisme. Peningkatan paparan dari faktor-faktor ini dapat menyebabkan berbagai reaksi kulit, seperti peradangan kulit, iritasi, alergi dan bahkan kanker (Wufuer et al., 2016).

Peradangan merupakan respons fisiologis dan patologis yang umum terjadi untuk melindungi inang dari infeksi organisme asing (Pasparakis et al., 2014, Wufuer et al., 2016). Sebagai respons fisiologis, peradangan berperan melindungi tubuh dari cedera jaringan. Peradangan akut ditandai dengan eksudasi cairan dan protein plasma sebagai fitur utama, terjadi sangat cepat, dan proses dapat berlangsung selama beberapa menit hingga beberapa hari. Peradangan kronis terjadi ketika proses peradangan akut terjadi berulang kali atau terus menerus, dengan proses yang berlangsung lama selama beberapa minggu hingga bulan dan bahkan bertahun-tahun (Paramita et al., 2017).

Peradangan akut merupakan respon pelindung awal terhadap rangsangan eksternal. Dalam proses ini, pergerakan cairan tubuh,

termasuk plasma dan leukosit dari darah ke jaringan yang dirangsang secara lokal, menyebabkan edema. Respon inflamasi pada jaringan menginisiasi sistem imun bawaan dalam kulit, mengaktifkan sel makrofag, sel epidermal dendritik dan sel Langerhans. Reaksi inang terhadap rangsangan eksternal menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin proinflamasi seperti interleukin-1 beta (IL-1β), IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor-α (TNF-α) (Sato and Ohshima, 2000, Waykole et al., 2009).

Salah satu sitokin yang penting dalam respon inflamasi akut adalah Interleukin-6 (IL-6). Sitokin ini memiliki efek lokal dan sistemik dan berfungsi menginduksi sintesis berbagai mediator inflamasi lainnya di hati, merangsang produksi neutrofil di sumsum tulang, dan mempromosikan diferensiasi sel T helper yang memproduksi IL-17. IL-6 disintesis oleh fagosit mononuklear, sel endotel vaskular, fibroblas, dan sel-sel lain sebagai respons terhadap PAMP dan sebagai respons terhadap IL-1 dan TNF.

Meskipun inflamasi merupakan mekanisme pertahanan tubuh, peristiwa kompleks dan mediator yang terlibat dalam reaksi ini dapat menginduksi, atau memperburuk berbagai penyakit. Karena itu, penggunaan agen antiinflamasi sangat membantu dalam terapi inflamasi yang patologis (Abbas et al., 2015). Saat ini telah tersedia berbagai agen untuk terapi untuk penyakit inflamasi, khususnya inflamasi kulit, namun efek samping terutama pada penggunaan jangka panjang membatasi

penggunaan obat anti inflamasi konvensional. Hingga saat ini, penelitian terus dilakukan untuk menemukan obat anti inflamasi kulit yang aman dan efektif (Meingassner et al., 1997).

Berbagai penelitian mengenai inflamasi terus dilakukan untuk pengujian efektivitas obat anti inflamasi, dan memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai proses inflamasi. 12-O-tetradecanoylphorbol 13-asetat (TPA) adalah agen yang banyak digunakan untuk menginduksi peradangan kulit pada hewan percobaan. Aplikasi topikal TPA menginduksi respons inflamasi yang dapat bertahan selama durasi regimen terapi, sehingga dinilai sebagai inflamagen yang baik untuk penelitian mengenai inflamasi (Rao et al., 1993, Stanley et al., 1991).

Tumbuhan adalah sumber obat pertama dalam sejarah manusia. Di banyak tempat di dunia, tanaman digunakan sebagai obat untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk penyakit inflamasi (Fürst and Zündorf, 2014). Salah satu tumbuhan yang digunakan secara tradisional sebagai anti inflamasi adalah manggis (Garcinia mangostana) (Chen et al., 2008, Fu et al., 2014, Widowati et al., 2016).

Manggis (Garcinia mangostana) adalah pohon tropis yang berasal dari Asia Tenggara termasuk Indonesia, Malaysia, India, Myanmar, Filipina,dan Thailand. Pada negara-negara ini, kulit manggis digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan sakit perut, diare, disentri, luka, dan ulkus kronis. Studi eksperimental menunjukkan bahwa ekstrak Garcinia

mangostana memiliki efek antioksidan, antitumoral, anti alergi, anti-inflamasi, antibakteri, dan antivirus (Pedraza-Chaverri et al., 2008).

Efek terapeutik manggis berkaitan dengan senyawa metabolit sekunder dari tanaman manggis, yaitu xanthone yang memiliki khasiat farmakologis yang luas (Chen et al., 2008, Pedraza-Chaverri et al., 2008). Xanthone terdapat pada semua bagian manggis, terutama pada kulit manggis dengan kadar 108-124mg per 100 gram kulit manggis (Gondokesumo et al., 2018). Terdapat 68 senyawa organik *xanthone* yang telah diisolasi dari berbagai bagian manggis dan 50 diantaranya terdapat pada kulit manggis dengan konsentrasi yang lebih tinggi daripada buah manggis (Obolskiy et al., 2009). Xanthone yang paling tinggi kadarnya diisolasi dari kulit manggis adalah α-mangostin dengan konsentrasi mencapai 78 persen (Kurose et al., 2012, Walker, 2007).

Penelitian Widowati et al (2016) mengungkapkan bahwa ekstrak kulit manggis, α-mangostin, dan γ-mangostin memiliki efek antiinflamasi dengan mengurangi COX-2, IL-6, IL-1β, dan produksi NO secara in vitro (Widowati et al., 2016).

Penelitian yang pernah dilakukan di Makassar dengan menggunakan ekstrak kulit manggis dan mencit sebagai hewan coba antara lain adalah Anwar, AI (2016) yang membuktikan bahwa ekstrak kulit manggis pada konsentrasi 50% (2 mg / g berat mencit) mengurangi jumlah angiogenesis, yang merupakan penanda inflamasi, pada kulit mencit yang mendapat paparan UVB (Anwar et al., 2016).

Dalam penelusuran jurnal baik secara online maupun manual, sampai saat ini belum dijumpai penelitian yang menggunakan aplikasi topikal krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana* untuk mengobati inflamasi. Sehingga berdasarkan paparan diatas, maka perlu dilakukan penilitian untuk menilai efek krim ekstrak kulit manggis terhadap kadar Interleukin-6 pada kulit mencit yang diinduksi TPA agar dapat menjadi usulan inovasi obat anti inflamasi alami. Krim merupakan pilihan sediaan pada penelitian ini karena formulasi krim ekstrak manggis memiliki penetrasi pada kulit yang lebih baik. Selain itu, bentuk sediaan krim memiliki stabilitas yang baik dan penggunaannya praktis karena mudah terserap kulit (Tachaprutinun et al., 2014), sehingga peneliti tertarik menformulasi sediaan dalam bentuk krim.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah TPA dapat menginduksi inflamasi kulit mencit dengan menilai kadar IL-6?
2. Apakah kadar IL-6 lebih tinggi pada aplikasi TPA dibandingkan dengan kelompok TPA yang diberikan aplikasi krim ekstrak kulit Garcina mangostana?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi pemberian krim ekstrak kulit Garcinia Mangostana topikal dengan mengamati kadar IL-6 pada mencit yang diinduksi TPA

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menilai kadar IL-6 pada mencit yang diinduksi TPA sekaligus melihat efek base krim terhadap analisis kadar IL-6.
2. Untuk menilai efek setiap dosis krim ekstrak Garcinia mangostana terhadap kadar IL-6 mencit yang diinduksi dengan TPA

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat peningkatan kadar IL-6 pada mencit yang mendapat paparan TPA
2. Kadar IL-6 pada mencit albino yang diinduksi TPA lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat aplikasi TPA ditambah krim ekstrak kulit Garcinia mangostana.

1.5. Manfaat Penelitian

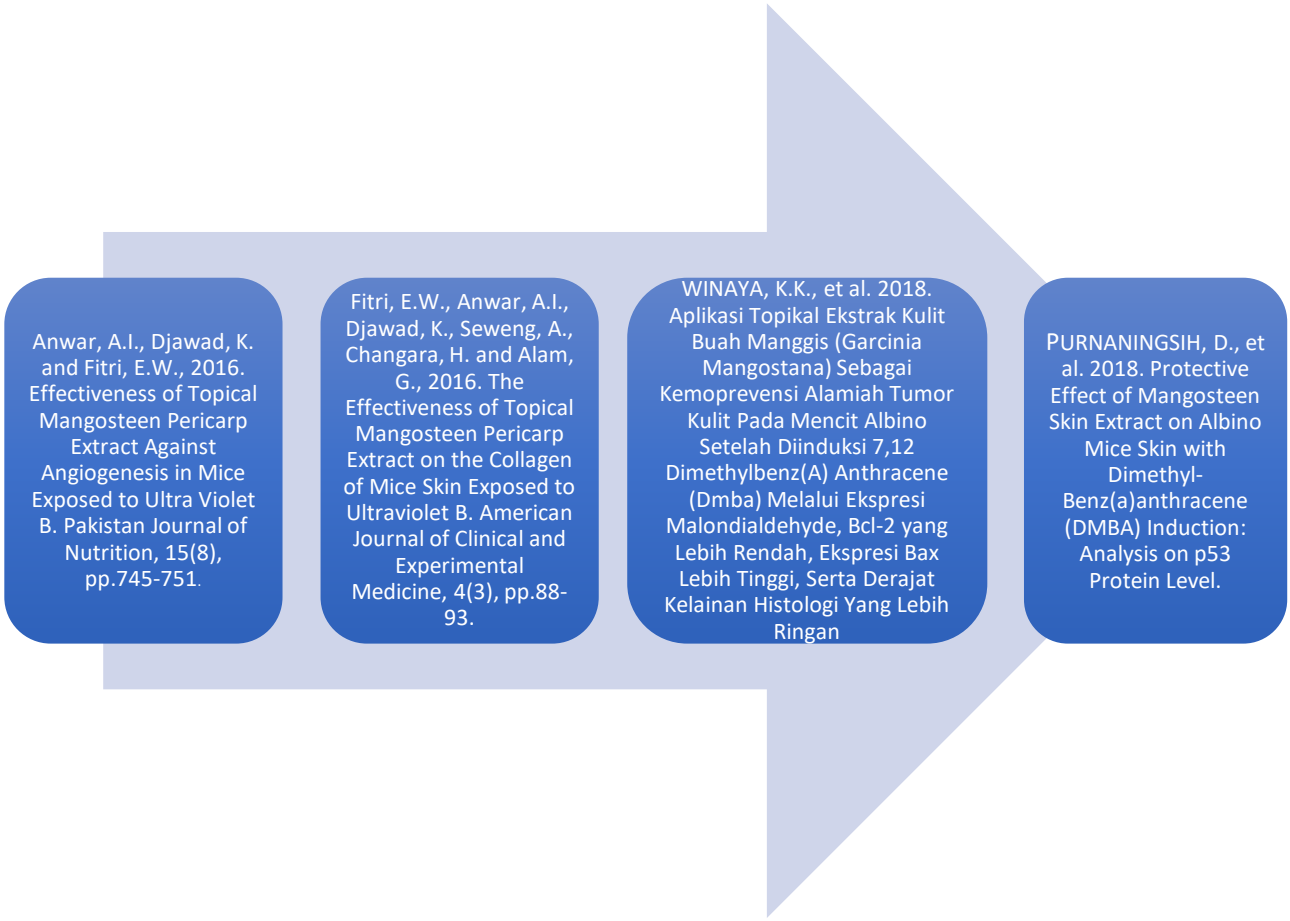
1.5.1. Manfaat Akademik

Menjadi sumbangan data ilmiah yaitu pemberian ekstrak kulit *Garcinia mangostana* topikal memiliki efek anti-inflamasi pada mencit yang mendapat paparan TPA berdasarkan penilaian kadar IL-6.

1.5.2. Manfaat Praktis

Terbuktinya ekstrak kulit *Garcinia mangostana* mempunyai efek antiinflamasi, sehingga limbah kulit manggis menjadi sebuah inovasi agen anti inflamasi alamiah.

1.6. Road Map Penelitian



Gambar 1. Road Map Penelitian Ekstrak Kulit Manggis Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Inflamasi Kulit

Tubuh manusia memiliki berbagai cara untuk melakukan proteksi. Pertahanan pertama tubuh adalah barier mekanik, contohnya fungsi kulit yang menutupi permukaan tubuh. Kulit berperan sebagai barier yang penting, mencegah mikroorganisme dan agen perusak potensial lain masuk ke dalam jaringan yang lebih dalam (Baroni et al., 2012).

Pertahanan melawan patogen dimediasi oleh reaksi awal oleh imunitas bawaan dan tanggapan selanjutnya dari imunitas adaptif. Imunitas bawaan merupakan pertahanan awal melawan patogen. Imunitas ini terdiri dari mekanisme pertahanan seluler dan biokimia yang sudah ada bahkan sebelum patogen masuk ke dalam tubuh dan siap untuk memberikan respons infeksi dengan cepat. Mekanisme ini bereaksi terhadap produk dari mikroba dan cedera sel serta memberikan respon dengan cara yang sama untuk paparan berulang. Komponen utama imunitas bawaan adalah (1) hambatan fisik dan kimia, seperti epitel dan bahan kimia antimikroba yang diproduksi di permukaan epitel; (2) sel fagositosis (neutrofil, makrofag), sel dendritik, dan sel *natural killer* (NK) dan sel limfoid bawaan lainnya; dan (3) protein darah, termasuk anggota dari sistem komplemen dan mediator inflamasi lain (Abbas et al., 2015).

Antigen terikat pada sel yang dapat mempresentasikan antigen seperti sel Langerhans, makrofag dan dendrosit dermis. Sel tersebut akan memproses antigen dan mempresentasikan fragmen antigen kepada limfosit spesifik. Dalam keadaan normal sejumlah kecil limfosit akan melalui dermis di luar pembuluh darah. Limfosit kemudian akan membentuk sel inflamasi perivaskular. Banyak ahli imunologis berpendapat bahwa populasi limfosit di kulit dilengkapi oleh suatu program untuk beraksi dengan antigen yang sebelumnya telah pernah kontak dengan kulit. Sirkulasi limfosit dari kulit ke kelenjar limfe kembali ke kulit disebut *homing*. Limfosit *homing* masuk ke dalam kulit yang tidak mengalami inflamasi untuk mencari adanya antigen. Bila ada antigen, limfosit akan mengaktivasi sel endotel gepeng untuk mengumpulkan limfosit lain sebagai bagian dari reaksi inflamasi yang ditimbulkannya. Bila limfosit spesifik yang telah tersentisisasi bereaksi dengan antigen, respons imun dapat timbul. Kurang lebih 5% dari limfosit di dermis pada reaksi imun yang diperantarai oleh sel adalah limfosit yang secara spesifik bereaksi terhadap antigen. Limfosit tambahan dapat dikumpulkan ke area tersebut oleh limfokin yang dikeluarkan oleh limfosit spesifik sebagai respons terhadap adanya antigen. Respons imun dapat pula ditimbulkan di epidermis.

Salah satu respons paling awal dari sistem imun bawaan terhadap infeksi dan kerusakan jaringan adalah sekresi sitokin oleh sel-sel jaringan, yang sangat penting untuk terjadinya respon inflamasi akut. Sitokin diproduksi terutama oleh makrofag dan sel dendritik, meskipun dapat pula

dihasilkan oleh beberapa jenis sel lainnya, termasuk endotel dan beberapa sel epitel. Sebagian besar sitokin ini bekerja pada sel yang dekat dengan sel asal mereka (aksi parakrin). Pada beberapa infeksi parah, sitokin yang dihasilkan cukup banyak untuk masuk ke sirkulasi dan memberikan efek dari jauh (aksi endokrin). Sitokin imunitas bawaan memiliki beberapa peran, yaitu menginduksi peradangan, menghambat replikasi virus, mempromosikan respons sel T, dan membatasi respon imunitas bawaan. Tiga dari sitokin proinflamasi yang paling penting pada sistem imunitas bawaan adalah TNF, IL-1, dan IL-6 (Abbas et al., 2015).

Sitokin memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis dan regulasi peradangan kulit. Sel dermal dan epidermis secara konstitutif menghasilkan berbagai sitokin dan eikosanoid, yang kadarnya diatur oleh peristiwa fisiologis dan patofisiologis. Perkembangan lesi kulit psoriatik atau dermatitis juga melibatkan perekrutan sel dari sistem imun, dan populasi sel ini juga menghasilkan mediator inflamasi (Reilly et al., 2000).

Rangsangan yang merusak barier kulit seperti sinar ultraviolet, trauma, iritasi atau infeksi memicu respon imun terkoordinasi untuk mempertahankan homeostasis kulit. Sel-sel imunitas kulit menjadi kunci penjaga untuk memulihkan homeostasis dan juga berperan sebagai sel efektor selama terjadi proses patologi jaringan. Sel Langerhans epidermal adalah pengawal penting imunologis. Keratinosit merasakan dan bereaksi terhadap rangsangan berbahaya dengan memproduksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1β (IL-1β), IL-6, IL-18 dan tumor necrosis factor (TNF),

yang pada gilirannya mengaktivasi sel dendritik dermal (DCs) dengan ada atau tidaknya pertemuan antigen. Sel imun bawaan, seperti DC plasmacytoid (pDCs), diaktifkan oleh sinyal tegangan yang berasal dari keratinosit, juga dapat berkontribusi untuk aktivasi DC dermal dengan melepaskan interferon-α (IFNα). Fibroblast dapat menghasilkan TNF dan IL-6 dan sel T pembunuh alami (NKT) dapat menghasilkan TNF dan IFNγ, sehingga berkontribusi pada respon inflamasi lokal. Dermal DC mengaktifkan dan mempromosikan perluasan klonal dari CD4 + atau CD8 + sel-sel CD yang tinggal di kulit. Sitokin pro-inflamasi yang berasal dari sel-sel dan kemokin pada gilirannya dapat lebih merangsang sel-sel epitel dan mesenkimal, termasuk keratinosit dan fibroblast, sehingga memperkuat reaksi inflamasi. Selain itu, sel T-kulit resident dapat bermigrasi ke epidermis, menarik sel imun-epitel (Kupper and Fuhlbrigge, 2004, Nestle et al., 2009).

Inflamasi dapat diklasifikasikan menjadi inflamasi akut dan kronis. Ketika partikel asing terdeteksi menginvasi tubuh melalui membran fosfolipid, sel akan memicu jalur fosfolipase A yang mengarah pada biosintesis prostanoid dengan produksi asam arakidonat. Prostanoid seperti prostaglandin dan prostacyclins yang dihasilkan dari prekursor prostaglandin G2 / H2 akan mengaktifkan makrofag, yang melepaskan mediator inflamasi lain seperti TNFα. Hal ini kemudian akan berlanjut ke kaskade pensinyalan NF-κB, yang pada akhirnya akan menyelesaikan eksekusi jalur pensinyalan lain seperti jalur komplemen. Aktivasi awal

sistem komplemen dijalankan oleh pembelahan protein komplemen C3 dan C5 yang akibatnya akan mengeliminasi zat pengganggu dari tubuh, umumnya berupa pembunuhan sel yang terkena (Marzaimi and Aizat, 2019).

NF-κB merupakan faktor penting dalam respon immuno-inflamasi yang terlibat dalam berbagai penyakit kulit. Aktivasi NF-κB mengarah ke transkripsi berbagai gen, mengatur produksi sitokin seperti TNF-α, yang berperan penting dalam proses inflamasi kulit (Banno et al., 2005). Patogenesis banyak penyakit kulit termasuk psoriasis dikaitkan dengan peningkatan ekspresi TNF-α, yang memiliki berbagai efek pada respon imun, termasuk meningkatkan produksi IL-1, IL-6, dan IL-8, dan pengaktifan NF-κB untuk menyebarkan dan mempertahankan respons inflamasi (Kulkarni et al., 2015, Quivy and Van Lint, 2004).

2.2. Interleukin-6 (IL-6)

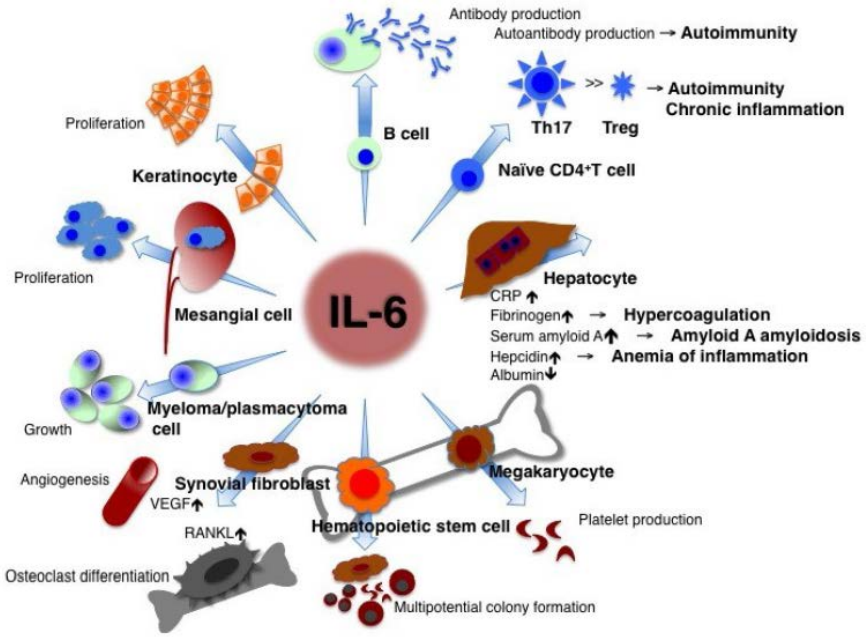
IL-6 merupakan salah satu sitokin penting dalam respon inflamasi akut yang memiliki efek lokal dan sistemik. Sitokin ini menginduksi sintesis berbagai mediator inflamasi lainnya di hati, merangsang produksi neutrofil di sumsum tulang, dan mempromosikan diferensiasi sel T helper penghasil IL-17. IL-6 disintesis oleh fagosit mononuklear, sel endotel vaskular, fibroblas, dan sel-sel lain sebagai respons terhadap PAMP, IL-1 dan TNF. IL-6 merupakan termasuk dalam kelompok sitokin tipe I. Reseptor untuk IL-6 terdiri dari rantai polipeptida pengikat sitokin dan subunit transduksi sinyal

(disebut gp130) yang juga merupakan komponen pensinyalan dari reseptor untuk sitokin lain. Reseptor IL-6 menggunakan jalur pensinyalan yang mengaktifkan faktor transkripsi STAT3 (Abbas et al., 2015). IL-6 juga memainkan peran utama dalam peradangan lokal dengan merangsang produksi IL-8 oleh sel endotel, protein kemoatraktan monosit, dan ekspresi molekul adhesi, yang menghasilkan rekrutmen leukosit ke lesi yang mengalami peradangan.

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam pertumbuhan dan diferensiasi banyak jenis sel. Peningkatan kadar IL-6 terkait dengan sejumlah kondisi patologis kulit dan mukosa, seperti psoriasis, lupus erythematosus, dan Sindrom Sjogren (Wang et al., 2004). IL-6 terlibat dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel dermal dan epidermis, dan bertindak sebagai faktor kemotaksis untuk sel T. Ekspresi IL-6 dan Il-1β didahului oleh stimulasi keratinosit oleh TNF-α dan ketiga sitokin ini juga memiliki peran dominan dalam memediasi perkembangan peradangan di kulit (Zhang et al., 2014).

IL-6 memegang peranan penting dalam memediasi respon imun inate dan adaptif. Banyak sel imun inate dan sel stromal memproduksi dan berespon terhadap IL-6. Selama inflamasi akut, monosit, makrofag, dan sel endotel menghasilkan IL-6, yang mengarah ke perekrutan neutrofil melalui aktivasi sebagian kemokin dan molekul adhesi oleh sel endotel, sel otot polos, dan fibroblas, sehingga dapat menghasilkan amplifikasi peradangan dan perkembangan dari inflamasi akut ke keadaan inflamasi kronis. Selain

itu, IL-6 juga terlibat dalam mediasi aktivasi sel T dan sel B, yang merupakan komponen utama respon imun adaptif dan sel kunci dalam patogenesis dari banyak penyakit autoimun (Choy and Rose-John, 2017).

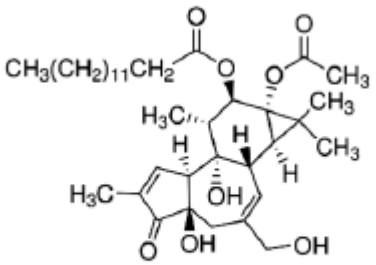


Gambar 2 Efek Pleiotropik IL-6

Disregulasi produksi IL-6 menimbulkan onset dan perkembangan berbagai penyakit autoimun dan inflamasi. IL-6 merupakan faktor stimulasi-2 sel B, yang menginduksi sel B yang aktif untuk memproduksi antibodi. IL-6, bersama dengan TGF-β menginduksi diferensiasi sel naive CD4+ menjadi sel Th17 sedangkan IL-6 menghambat TGF-β menginduksi pengembangan sel T regulasi (Treg). Sebagai akibatnya, ketidakseimbangan Th17 / Treg dapat menyebabkan onset dan progresi autoimun dan penyakit inflamasi. IL-6 menginduksi produksi protein fase akut seperti CRP, fibrinogen, serum amiloid A, dan hepcidin, dan mengurangi sintesis albumin dalam hepatosit. Kadar amiloid A dan hepcidin serum yang tinggi masing-masing menyebabkan amiloid A amiloidosis dan anemia inflamasi. Di sumsum tulang, IL-6 menginduksi pematangan megakariosit menjadi trombosit dan aktivasi sel induk hematopoietik. Selain itu, IL-6 mempromosikan diferensiasi osteoklas dan angiogenesis, proliferasi keratinosit dan sel mesangial, serta pertumbuhan mieloma dan sel plasmacytoma. Treg: sel T regulasi; CRP: protein C-reaktif; VEGF: vascular endothelial growth factor; RANKL: aktivator reseptor ligan NF-kappaB (Tanaka and Kishimoto, 2012).

2.3. 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA)

TPA (12-O-tetradecanoylphorbol 13-asetat) merupakan suatu agen promotor tumor dan aktivator protein kinase C. TPA dan Arachidonic Acid (AA) merupakan agen yang banyak digunakan untuk menginduksi peradangan kulit dalam hewan percobaan. Aplikasi topikal TPA dilaporkan menginduksi respons inflamasi yang lebih bertahan lama dibandingkan AA (Rao et al., 1993).



Gambar 3. Struktur kimia TPA (Huang et al., 2015)

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 µg) dilarutkan dalam 20 µl 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-1β, dan IL-6 (Lee et al., 2012).

Pemberian TPA secara topikal dosis tunggal pada telinga mencit menghasilkan respon inflamasi berupa edema yang mencapai puncaknya

6 jam setelah aplikasi. TPA juga menginduksi infiltasi neutrofil yang mencapai maksumum setelah 24 jam (Stanley et al., 1991).

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 jalur transduksi signal NF-κB. Akt dan NF-κB berperan dalam aktifasi enzim kunci inflamasi seperti iNOS dan COX-2 (Khan et al., 2013). Pada penelitian oleh Wen-Chi Wei, dkk pada tahun 2011 menunjukkan COX-2 dan iNOS sebagian besar terdeteksi di epidermis setelah stimulasi TPA, sehingga mengindikasikan bahwa COX-2 dan iNOS dilepaskan dari sel epidermis (keratinosit) (Wei et al., 2011).

Aplikasi TPA pada kulit mencit dilaporkan mengaktivasi jalur pensinyalan NFκB dengan mendegradasi kompleks NFκB- IκB sehingga memungkinkan NF-κB berpindah ke nukleus, di mana ia mengatur transkripsi beberapa gen, termasuk COX-2 dan beberapa gen sitokin proinflamasi (Chun et al., 2003, Medeiros et al., 2007).

2.4. Tanaman Manggis

Pohon manggis telah dibudidayakan selama berabad-abad di daerah tropis dunia. Pohon ini berasal dari daerah Asia Tenggara seperti Indonesia, Semenanjung Melayu, Myanmar, Thailand, Kamboja, dan Vietnam. Buah manggis (Garcinia mangostana) berukuran diameter 2,5-7,5 cm dengan

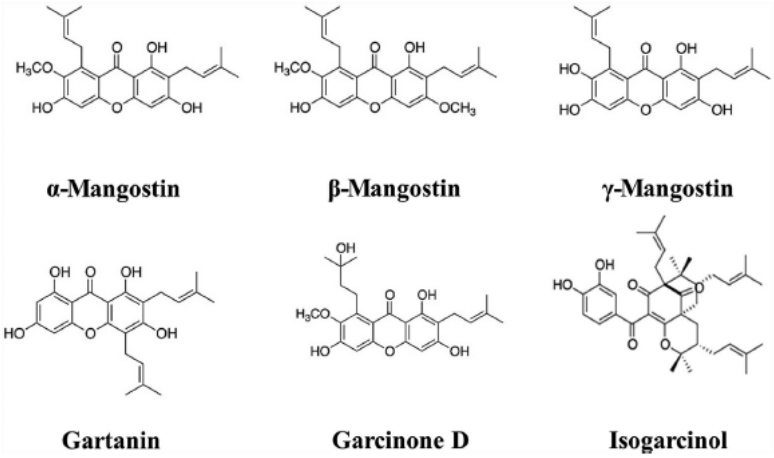
kulit buahnya memiliki ketebalan 0,6-1,0 cm dan mengandung pigmen keunguan (Akao et al., 2008).

Gambar 4. Buah dan tanaman manggis (Marzaimi and Aizat, 2019)

Manggis merupakan buah tropis yang dikenal sebagai "*superfruits*" karena karakteristik rasa, bau, penampilan yang berkualitas juga kekayaan nutrisi juga kekuatan antioksidannya (Vishnu Priya et al., 2010). Bagian dalam buah manggis terdiri dari empat hingga delapan segmen berwarna putih dan mengandung banyak air. Bagian buah yang dapat dimakan hanya terdiri dari sekitar 25% dari total volume buah sedangkan sisanya adalah kulit dengan rasa yang pahit yang mengeksudasikan resin kuning yang kaya akan *xanton* (Akao et al., 2008). Kulit buah manggis yang selama ini sering dibuang, ternyata dapat dikembangkan sebagai obat (Nugroho, 2011). Kulit manggis telah digunakan secara luas sebagai obat tradisional selama bertahun-tahun (Pedraza-Chaverri et al., 2008).

Kulit buah manggis (perikarp) memiliki permukaan bagian luar yang halus dengan tebal 4-8 mm, keras, berwarna ungu kecoklatan pada bagian luarnya dan ungu pada bagian dalamnya pada buah tua, dan mengandung getah kuning yang pahit (Yaacob dan Tindall 1995).

Salah satu metabolit utama pada kulit manggis adalah *xanthone*. Unsur tersebut memiliki struktur kimia yang unik terdiri dari sistem aromatik trisiklik (C6-C3-C6). *Isoprene, methoxyl* dan kelompok *hydroxy* terletak pada berbagai area pada ring A dan ring B, menimbulkan perbedaan senyawa *xanthone*. Xanthone yang pertama bernama ditemukan pada tahun 1855 dan saat ini disebut sebagai α-mangostin (Pedraza-Chaverri et al., 2008). Xanthone merupakan senyawa aktif yang sangat penting pada kulit manggis, dan 44% bahwa total kandungan xanthone terdiri dari α-mangostin, β-mangostin, γ-mangostin, 8-desoxygartanin, gartanin, dan 9-hydroxycalabaxanthone) (Wang et al., 2012).



Gambar 5. Struktur kimia xanthone utama kulit manggis (Marzaimi and Aizat, 2019)

Penelitian yang dilakukan oleh Wei et al pada isogarcinol menunjukkan adanya efek imunosupresan dan anti-inflamasi, dan berpotensi sebagai terapi artritis, psoriasis, dan lupus eritematous sistemik. Pada mencit, terapi isogarcinol mereduksi level serum IL-1β, TNF-α, IL-6,

dan IL-17. Isogarcinol juga menghambat ekspresi NFkB pada sel Jurkat (Ovalle-Magallanes et al., 2017).

γ-Mangostin dilaporkan menekan inflamasi in vitro dengan menghambat pelepasan PGE2 spontan dan menghambat ekspresi COX-2. Chen et al. menyelidiki aktifitas antiinflamasi α-mangostin dan γ-mangostin dan ditemukan bahwa aktivitas tersebut dicapai melalui penghambatan sintesa nitrit oksida. Pongphasuk et al. menemukan penurunan yang signifikan dari pembengkakan kaki tikus dan tikus albino dalam model inflamasi. Udani dkk. mengevaluasi jus manggis perpaduan pada biomarker inflamasi pada manusia obesitas dan menemukan bahwa penurunan protein C-reaktif (CRP) (Xie et al., 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Ratchadawan Aukkanimart, dkk pada tahun 2015 dengan mempelajari efek antiinflamasi Garcinia mangostana pada hamster dengan opisthorchiasis. Berdasarkan pemeriksaan menggunakan *thin-layer chromatography* menunjukkan level yang tinggi dari α-mangostin dari ekstrak GM. Pada pemeriksaan histopatologi duktus bilier hepatik mencit hari ke 45 setelah inflamasi didapatkan penurunan sel inflamasi dari infeksi O.Viverrini (Aukkanimart et al., 2015).

2.4.1. Efek Antiinflamasi Kulit Manggis

Kandungan zat aktif xanthones yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan alami. Kulit buah manggis dari hasil suatu diketahui mengandung 50 *xanthone* dari sekitar 200 *xanthone* yang ada di

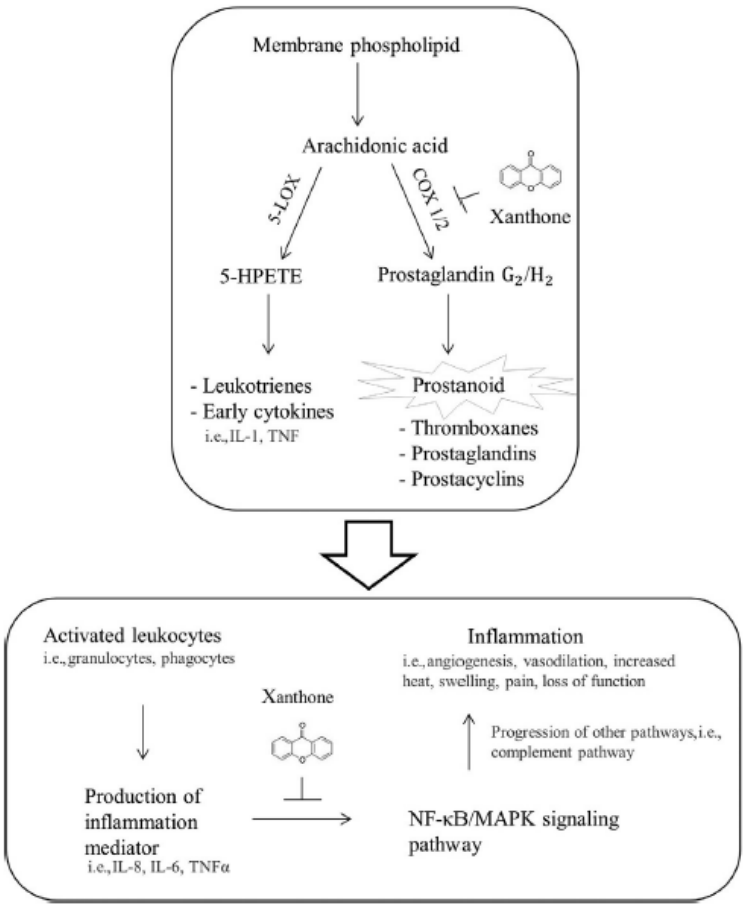
alam, yang terbentuk dari isolasi kulit buah manggis yang memiliki aktivitas anti oksidan dan anti inflamasi (Huang et al., 2001, Pedraza-Chaverri et al., 2008). Kandungan xanthone tertinggi terdapat pada kulit manggis (Bumrungpert et al., 2009a). *Xanthone* pada kulit manggis dilaporkan memiliki efek biologis sebagai anti inflamasi, anti oksidan, dan kardioprotektif. α-mangostin dan γ-mangostin adalah kandungan terbanyak *xanthone* pada kulit manggis. Efek anti inflamasi yang ada pada kulit buah manggis ini, diduga kuat melalui penghambatan *nuclear factor kappa B* (NF-κB) yang menginduksi transkripsi gen dan peka terhadap respon stres oksidatif (Huang et al., 2001, Pedraza-Chaverri et al., 2008).

Studi awal pada model inflamasi tikus menunjukkan bahwa pemberian α-mangostin, 1-isomangostin, atau mangostin triasetat secara intraperitoneal dan oral memiliki aktivitas anti-inflamasi (Shankaranarayan et al., 1979). Aktivitas anti-inflamasi in-vivo dari γ-mangostin dikonfirmasi pua pada model edema telapak kaki belakang tikus yang diinduksi karagenan saat xanthone diberikan secara intraperitoneal 30 menit sebelum dicetuskan inflamasi (Nakatani et al., 2002). Pemberian α-mangostin oral juga menunjukkan efek anti-inflamasi dengan menghambat pembentukan edema kaki pada tikus (Chen et al., 2008). Selain itu, pemberian α dan γ-mangostin yang diberikan secara oral menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada tikus model asma yang diinduksi ovalbumin (OVA) di mana kedua xanthones memiliki keberhasilan yang serupa (Jang et al., 2012).

Efek isogarcinol terhadap inflamasi akut diamati pada model hewan secara in vivo. Pemberian isogarcinol oral 100mg/kg memiliki efek yang menyerupai aspirin pada edema telinga yang di induksi xylene. Sedangakan penelitian in vitro menunjukkan bahwa isogarcinol menghambat ekspresi iNOS dan COX-2 mRNA. Isogarcinol juga mensupresi produksi NO pada supernatant sel RAW 264,7. Peneliti menyimpulkan bahwa isogorcinol secara signifikan mereduksi level serum IL-1β, TNF-α, IL-6 dan mediator inflamasi lain (Fu et al., 2014).

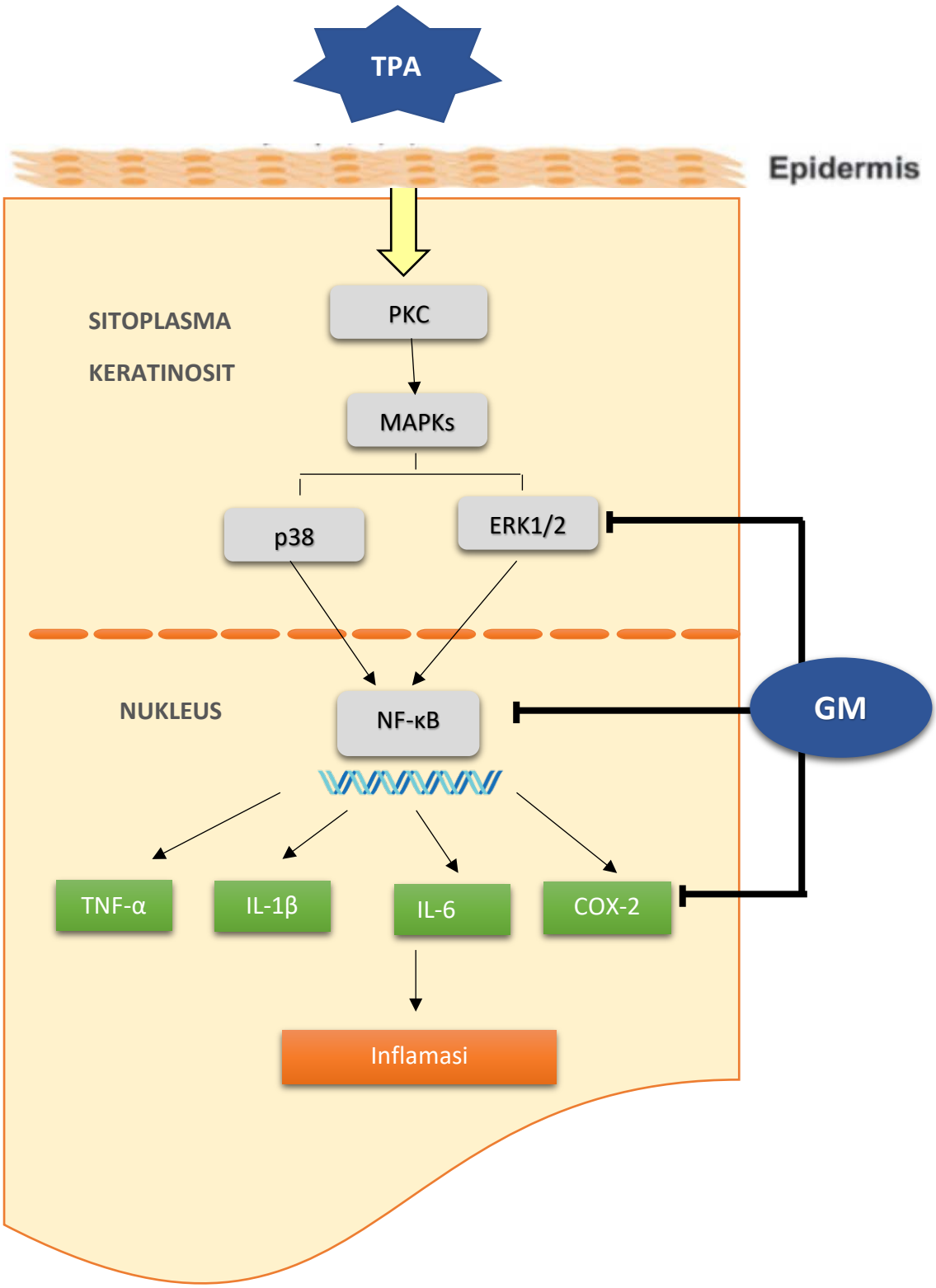
Efek penghambatan juga ditunjukkan α-mangostin pada sekresi mediator pro-inflamasi, di mana α-mangostin menghambat sekresi IL-8 atau TNF-α dari berbagai asal jaringan yang diuji dengan percobaan pro-inflamasi (Gutierrez-Orozco et al., 2013). α dan γ-mangostin juga terbukti menghambat nitric oxide (NO) dan prostaglandin E2 (PGE2) dalam makrofag murine RAW 264.7 (Chen et al., 2008, Tewtrakul et al., 2009). Studi lain juga melaporkan dosis dependen γ-mangostin secara dependen 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, dan aktivasi NF-κB. Garcinone B juga memiliki efek serupa pada sel C6 dengan mengganggu aktivasi NF-κB (Yamakuni et al., 2006).

Aktivitas anti-inflamasi xanthones manggis pada manusia juga telah diteliti. Aplikasi topikal dari gel yang mengandung ekstrak kulit manggis dapat menurunkan peradangan periodontal (Rassameemasmaung et al., 2008), konsumsi jus manggis yang diblender menurunkan kadar serum protein C-reaktif (CRP) serum (Tang et al., 2009), pemberian jus manggis yang diblender setiap hari selama 8 minggu menghasilkan tingkat CRP yang lebih rendah pada subjek obesitas dari pada kelompok plasebo (Udani et al., 2009). Data-data ini menunjukkan peranan anti-inflamasi ekstrak kulit manggis melalui kandungan bioaktifnya (Gutierrez-Orozco et al., 2013).

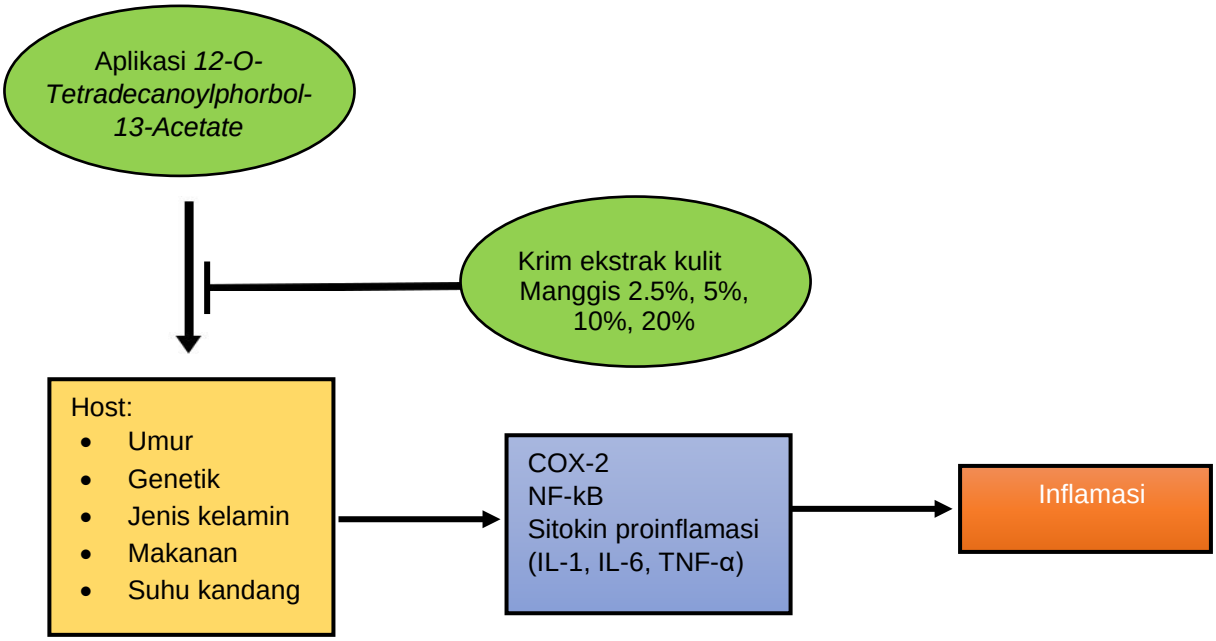


Gambar 6. Peranan Xanthone dalam menghambat proses inflamasi. (Marzaimi and Aizat, 2019)

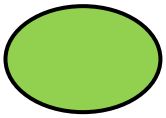
2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



Keterangan:



Variabel Bebas

Variabel Kontrol

Variabel Antara

Variabel Tergantung