

**KARYA AKHIR**

**EFEK KRIM EKSTRAK *GARCINIA MANGOSTANA* DALAM MENURUNKAN  
KADAR TNF- $\alpha$  PADA INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-  
*O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE* (TPA)**

***EFFECT OF GARCINIA MANGOSTANA PERICARP EXTRACT CREAM IN  
REDUCING TNF- $\alpha$  LEVEL ON SKIN INFLAMMATION OF ALBINO MICE INDUCED  
BY 12-O- TETRADECANOYLPHORBOL-13 ACETATE (TPA)***

**NURIL ILMI**

**C115 192 003**



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

**2021**

**EFEK KRIM EKSTRAK *GARCINIA MANGOSTANA* DALAM MENURUNKAN  
KADAR TNF- $\alpha$  PADA INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI 12-  
*O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE* (TPA)**

Karya Akhir

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

Disusun dan diajukan oleh

**Nuril Ilmi**

**Kepada**

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

**2021**

LEMBAR PENGESAHAN

EFEK KRIM EKSTRAK *GARCINIA MANGOSTANA* DALAM MENURUNKAN  
KADAR TNF- $\alpha$  PADA INFLAMASI KULIT MENCIT ALBINO YANG DIINDUKSI  
12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE (TPA)

Disusun dan diajukan oleh :

NURIL ILMU

Nomor Pokok : C115192003

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

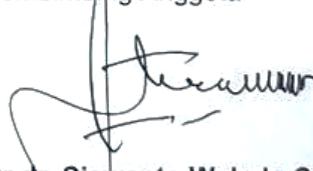
Menyetujui,

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Anggota



Dr.dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K),  
FINSDV, FAADV  
NIP : 19650527 199903 1 002

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K),  
PhD  
NIP: 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nuril Ilmi

No. Stambuk : C115192003

Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

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, 8 Desember 2021

Yang menyatakan,



**Nuril Ilmi**

## 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 pendidikan dokter spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi 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 utama tesis saya Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala curahan perhatian, bimbingan, arahan, didikan, kebaikan, nasehat, serta inspirasinya selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms sebagai pembimbing metode penelitian sekaligus penguji saya, serta kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. Dra. R. R. Christina Avanti M. Si. Apt. atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan 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 baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih yang dalam kepada suami saya tercinta Isbul, putra kesayangan kami Ahmad Aulian Maisaka, serta orang tuaku tercinta, ayahanda Abdul Kadir dan H. Ilyas beserta ibunda Nurhayaty Natsir dan Hj. Marwah, atas segala cinta, doa,

dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Kupanjatkan 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 “Hi5” dr. Nurul Indah Pratiwi, dr. Deisy Vania Kianindra, dr. Farah Eryanda, dan dr. Timothy Yusuf Sangian, 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, Desember 2021

**Nuril Ilmi**

## ABSTRAK

NURIL ILMI. *Efek Krim Garcinia Mangostana dalam Menurunkan Kadar TNF- $\alpha$  pada Inflamasi Kulit Mencit Albino yang Diinduksi 12-0-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA)* (dibimbing oleh Khairuddin Djawad dan Siswanto Wahab).

*Garcinia Mangostana* (GM) merupakan buah tropis di Asia dan kulitnya mengandung *xanthone*. Penelitian ini bertujuan menilai efek antiinflamasi krim ekstrak kulit GM pada inflamasi kulit mencit. Induksi inflamasi menggunakan TPA yang dilakukan pada telinga mencit pada 0, 12, dan 24 jam. Mencit dibagi ke dalam tujuh kelompok yakni: kelompok kontrol, kelompok TPA saja, sisanya masing-masing kelompok diberikan TPA dan krim ekstrak kulit GM 2,5%, 5%, 10%, krim *base*, krim *hidrocortison asetat* pada 0,12, dan 24 jam berikutnya, kemudian dibiopsi. Efek antiinflamasi dievaluasi melalui analisis kadar TNF- $\alpha$  jaringan menggunakan ELISA. Hasilnya didapatkan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok yang diberikan TPA+krim ekstrak kulit GM 2,5%, 5%, dan 10% lebih rendah dibandingkan dengan kelompok TPA saja, hasil signifikan terlihat pada konsentrasi 10%. Ketiga konsentrasi ini menunjukkan gambaran hubungan *dose-dependent* terhadap penurunan kadar TNF- $\alpha$  sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian krim ekstrak kulit GM dapat menurunkan inflamasi pada kulit mencit yang diinduksi TPA serta dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan antiinflamasi pada gangguan kulit.

Kata kunci: inflamasi kulit, 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TNF- $\alpha$ , *garcinia mangostana*



## ABSTRACT

NURIL ILMI. *The Effect of Garcinia Mangostana Extract Cream in Reducing tnf- $\alpha$  Level in Albino Mice Skin Inflation Induced with 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate (TPA)* (supervised by Khairuddin Djawad, Siswanto Wahab)

*Garcinia mangostana* (GM) is a tropical fruit in Asia whose skin contains xanthenes. This study aims to assess the anti-inflammatory effect of GM peel extract cream on skin inflammation in mice. Induction of inflammation was performed using TPA on mice's ear at 0, 12, 24 hours. Mice were divided into seven groups, namely control group, TPA only group, the rest of each group was given TPA and GM skin extract cream 2.5%, 5%, 10%, cream base, hydrocortisone acetate cream at the next 0, 12, 24 hours, and then biopsy was performed. The anti-inflammatory effect was analyzed through TNF- $\alpha$  levels by ELISA. The results show that the level of TNF- $\alpha$  in the TPA + GM peel extract cream 2.5%, 5%, 10% groups are lower than in the TPA alone group; significant results are seen at a concentration of 10%. These three concentrations show a dose-dependent relationship to decreased TNF- $\alpha$  level. Therefore, it can be concluded that the administration of GM skin extract cream can reduce TPA-induced skin inflammation in mice and be used as an alternative anti-inflammatory treatment for skin disorders.

Keywords: skin inflammation, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-cetate, TNF-, *Garcinia mangostana*



## DAFTAR ISI

<b>Halaman Sampul</b>	
<b>Daftar Isi .....</b>	<b>viii</b>
<b>Daftar Gambar.....</b>	<b>x</b>
<b>Daftar Tabel.....</b>	<b>xi</b>
<b>Daftar Grafik.....</b>	<b>xii</b>
<b>BAB I .....</b>	<b>10</b>
<b>PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang Masalah.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>7</b>
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus .....	7
1.4 Hipotesis Penelitian .....	8
1.5 Manfaat Penelitian .....	8
1.5.1 Manfaat Akademik .....	8
1.5.2 Manfaat praktis .....	8
<b>BAB II .....</b>	<b>9</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1 Inflamasi Kulit.....	<b>Error! Bookmark not defined.9</b>
2.2. Sitokin Proinflamasi pada Kulit (TNF- $\alpha$ ).....	<b>Error! Bookmark not defined.11</b>
2.3. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA).....	<b>Error! Bookmark not defined.14</b>
2.4. Ekstrak kulit Garcinia Mangostana.....	<b>Error! Bookmark not defined.18</b>
2.5. Anti inflamasi Ekstrak Manggis.....	<b>Error! Bookmark not defined.20</b>
2.5. Kerangka Teori.....	<b>Error! Bookmark not defined.23</b>
2.6. Kerangka Konsep.....	<b>Error! Bookmark not defined.24</b>
<b>BAB III .....</b>	<b>25</b>
<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
3.1 Rancangan Penelitian.....	25
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian .....	25
3.3 Populasi Penelitian .....	25
3.4 Sampel Penelitian.....	26

3.5	Alat dan Bahan .....	27
3.6	Cara Kerja.....	27
3.6.1	Pembuatan Model Binatang .....	27
3.6.2	Pembuatan ekstrak kulit <i>Garcinia mangostana</i> (GM).....	29
3.6.3	Pembuatan krim ekstrak kulit <i>Garcinia Mangostana</i> (GM).....	31
3.6.4	Pengenceran TPA.....	33
3.6.5	Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$ dengan ELISA.....	34
3.7	Skema 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 ( <i>Ethical Approval</i> ) .....	39
<b>BAB IV</b>	.....	<b>40</b>
<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	.....	<b>40</b>
4.1.	Hasil Penelitian .....	50
4.2.	Pembahasan .....	50
<b>BAB V</b>	.....	<b>54</b>
<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	.....	<b>54</b>
5.1.	Kesimpulan.....	54
5.2.	Saran .....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN</b>	.....	<b>69</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pensinyalan reseptor TNF 1 dan 2.....	25
Gambar 2. Struktur TPA.....	26
Gambar 3. Grafik perubahan histopatologi dan TNF- $\alpha$ .....	28
Gambar 4. Gambaran Makroskopis Buah Manggis .....	30
Gambar 5. Kerangka Teori.....	34
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	35
Gambar 7. Alur Penelitian .....	47

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Krim Ekstrak Kulit Manggis dalam berbagai konsentrasi .....	44
Tabel 2. Kandungan $\alpha$ – mangostin dalam ekstrak kulit <i>Garcinia mangostana</i> .....	53
Tabel 3. Kandungan $\alpha$ – mangostin dalam krim ekstrak kulit <i>Garcinia mangostana</i> .....	53
Tabel 4. Hasil analisis deskriptif kadar TNF-alfa pada berbagai kelompok perlakuan .....	54
Tabel 5. Hasil uji One-way Anova .....	55
Tabel 6. Hasil uji LSD .....	56

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Analisis Deskriptif TNF- $\alpha$ .....	54
Grafik 2. Efek penambahan krim ekstrak kulit GM 2,5% terhadap kadar TNF- $\alpha$ .....	58
Grafik 3. Efek penambahan krim ekstrak kulit GM 5% terhadap kadar TNF- $\alpha$ .....	59
Grafik 4. Efek penambahan krim ekstrak kulit GM 10% terhadap kadar TNF- $\alpha$ .....	59
Grafik 5. Kadar TNF- $\alpha$ jaringan pada kelompok perlakuan yang diberi krim ekstrak kulit GM dalam berbagai konsentrasi dibandingkan dengan krim Hidrokortison asetat 1% .....	60

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Kulit adalah organ terbesar yang dimiliki oleh setiap makhluk hidup serta. Kulit tidak hanya merupakan penutup tubuh namun juga memiliki beberapa fungsi penting, antara lain sebagai pertahanan, termoregulasi, ekskresi, resorptif, metabolit dan sensorik. Kulit yang sehat akan memberikan perlindungan tubuh dari ancaman faktor eksternal, seperti ancaman fisik berupa trauma mekanis, cedera termal, radiasi, ancaman kimiawi berupa agen perusak, zat aktif, xenobiotik, allergen, serta ancaman biologis, seperti bakteri, virus, dan lainnya. (Darlenski et al., 2011) Kulit sebagai organ pertahanan imunologis pertama melawan ancaman eksternal, yang mampu memulai serangkaian proses rumit yang memicu pertahanan host. Hubungan yang berkesinambungan antara sel epitel, stroma dan imunitas mengatur respon kulit dalam memastikan pertahanan tubuh yang efektif serta mempertahankan atau memulihkan homeostasis jaringan. (Jalian & Kim, 2009; Pasparakis et al., 2014)

Inflamasi merupakan pemicu utama berbagai penyakit. Inflamasi merupakan respon sistem imun terhadap berbagai stimulus yang dianggap sebagai ancaman, contohnya mikroorganisme infeksi, zat racun, iradikasi, bahkan kerusakan sel host sendiri. (Chang et al., 2019a) Agen-agen iritatif ini akan diiradikasi melalui proses inflamasi, kemudian regenerasi jaringan akan terpicu. (Zelová & Hošek, 2013) Jaringan akan berespons sehingga terjadi perekrutan sel dan kebocoran protein plasma melalui pembuluh darah dan

aktivasi sel dan protein di jaringan ekstrasvaskular. Pelepasan awal histamin, substansi P, dan leukotrien, prostaglandin proinflamasi dan limfokin oleh sel mast dan makrofag menyebabkan peningkatan aliran darah lokal, eksudasi protein plasma, dan terpicunya ujung saraf, yang menghasilkan kemerahan, hangat, bengkak, dan nyeri, yang merupakan karakteristik khas inflamasi. (Abbas et al., 2016b) Stimulus eksternal akan respon pertahanan host menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin pro inflamasi, seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (Sato & Ohshima, 2000)

*Protein kinase C (PKC)* terdiri dari keluarga serin/treonin kinase. Kinase ini mengatur beragam proses seluler termasuk proliferasi, apoptosis, kelangsungan hidup, dan migrasi sel. Aktivasi PKC, juga mengaktivasi mitogen-activated protein kinase (MAPKs) dan nuklir faktor-kB (NF-kB). (Passos et al., 2013) MAPK juga merupakan serin/treonin kinase yang terdiri dari modul tiga enzim; targetnya, menginduksi ERK, JNK dan p38 kinase, yang penting dalam jalur transduksi sinyal seluler. Jalur MAPK dan NF-kB diaktifkan secara terkoordinasi oleh sitokin pro-inflamasi, dan sangat penting untuk proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan respons inflamasi sel. (Ryu et al., 2010; K. S. Wang et al., 2016) Di dalam nukleus, NF-kB mengatur transkripsi dari berbagai gen target termasuk mediator proinflamasi, seperti iNOS, COX-2, berbagai sitokin, kemokin, dan molekul adhesi. Studi sebelumnya mengimplikasikan bahwa aktivasi NF-kB memicu regulasi transkripsi COX-2 dan sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-1  $\beta$  dan TNF-  $\alpha$ . (Khan, Khan, Rehman, et al., 2012) Penyimpangan pada aktivasi dari jalur

pensinyalan tersebut dapat menyebabkan peradangan kronis dan penyakit inflamasi pada kulit. (Zhang et al., 2014)

Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) atau juga dikenal sebagai cachetin merupakan sitokin proinflamasi kuat yang memiliki peran penting pada sistem imun selama proses inflamasi, proliferasi sel, diferensiasi dan apoptosis. (Zelová & Hošek, 2013) TNF- $\alpha$  berpartisipasi dalam re-epitelisasi dan neovaskularisasi serta memiliki efek menguntungkan pada perbaikan jaringan kulit. (Dainichi et al., 2014) TNF- $\alpha$  dipercaya memediasi inflamasi dan respon imun dengan mengaktifkan jalur pensinyalan faktor nuklir- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). TNF- $\alpha$  yang dilepaskan dari keratinosit akan memfasilitasi masuknya sel-sel inflamasi selanjutnya melalui induksi ekspresi molekul adhesi seperti molekul adhesi leukosit endotel-1 dan molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1) pada sel-sel endotel yang berdekatan. TNF- $\alpha$  telah terbukti meningkatkan reaksi imun / inflamasi melalui aktivasi dan induksi sitokin IL-6 dan IL-1 $\beta$ . Oleh karena itu, penghambatan sitokin ini dapat menjadi strategi yang menarik untuk penyakit kulit. (Zhang et al., 2014)

*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. (Khan, Khan, Qamar, et al., 2012; Murakawa et al., 2006) Peradangan kulit yang disebabkan oleh TPA adalah hasil dari produksi mediator inflamasi yang berlebihan, misalnya iNOS dan

COX-2, dan sitokin pro-inflamasi, misalnya IL-6, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . (Wu et al., 2020)

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- $\alpha$  kulit mencit yang diberi TPA. (Lee et al., 2012)

Terapi saat ini berfokus pada pengobatan gejala gangguan kulit dengan kombinasi pelembab, antihistamin, antibiotik, dan kortikosteroid, dengan tujuan memperbaiki fungsi penghalang, dan mengurangi rasa gatal, infeksi sekunder, dan peradangan. Bagaimanapun, steroid dapat mengganggu sejumlah jaringan sitokin yang terlibat dalam fungsi limfosit, mengakibatkan immunosupresi, dan penggunaan topikal jangka panjang dapat menurunkan sintesis kolagen, yang menyebabkan atrofi kulit (Oikarinen et al., 1998). Karena risiko ini, pendekatan terapeutik baru sedang diselidiki secara intensif. Sejumlah besar spesies tanaman mengandung berbagai senyawa bioaktif yang menunjukkan sifat menguntungkan bagi kesehatan, anti-oksidatif, anti-inflamasi dan terutama efek antimikroba, dan penggunaan pencegahan dan terapeutiknya meningkat. Banyak produk alami telah diuji pada berbagai model hewan untuk pengembangan terapi anti-inflamasi baru. (Al-Reza et al., 2010)

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). GM adalah buah tropis yang tumbuh di Asia, dan kulit buahnya telah digunakan sebagai obat tradisional untuk mengobati infeksi kulit, luka, disentri dan diare selama bertahun-tahun. (F. Wang et al., 2017) Xanthone,  $\alpha$ - $\gamma$  mangostins, adalah senyawa bioaktif utama yang ditemukan di kulit buah manggis. Aktivitas biologis  $\alpha$ -mangostin telah dikonfirmasi terdiri dari antagonisme kompetitif dari reseptor histamin H1, aktivitas antibakteri terhadap *Helicobacter pylori*, anti-inflamasi, penghambatan terhadap aktivitas kerusakan oksidatif *low-density lipoprotein* (LDL), aktivitas antimikroba terhadap methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, dan aktivitas antioksidan lemah. Turunan xanthone lainnya,  $\gamma$ -mangostin juga telah dilaporkan memiliki beberapa aktivitas farmakologis, seperti menjadi penghambat potensial Cdk hewan-pengaktifan kinase (Cak), tanaman  $Ca^{2+}$  -dependent protein kinases (CDPK) dan antagonis selektif untuk reseptor 5-HT<sub>2A</sub> di sel otot polos dan platlet. (Chen et al., 2008)

Pada studi yang dilakukan oleh Mohan dkk menyimpulkan secara rinci tentang bagaimana  $\alpha$ -mangostin menginduksi efek anti-inflamasi. Dari studi inklusi kolektif pada model secara *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo* memperlihatkan mekanisme senyawa ini bekerja melalui penghambatan NO, IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$ . Serta efek anti-inflamasi melalui penghambatan NF $\kappa$ B dan penghambatan COX-2 selektif bersama-sama dengan pemblokiran iNOS. Hasil *in vivo* yang diamati menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin dapat dianggap sebagai senyawa utama untuk uji klinis. (Mohan et al., 2018)

Dalam studi yang dilakukan di Makassar, Mokoagow dkk menginduksi kulit mencit menggunakan TPA yang dioleskan sekali kemudian diberikan

aplikasi krim ekstrak kulit GM, diamati efektivitas antiinflamasi dari topikal ekstrak kulit GM dengan mengamati perubahan histopatologi (infiltrasi netrofil, ketebalan epidermis, edema, permeabilitas vaskular) memberikan hasil kelompok mencit dengan pemberian topikal krim konsentrasi 20% memberikan efek yang paling baik dimana didapatkan infiltrasi netrofil terendah dari semua kelompok perlakuan. Konsentrasi 10% memberikan hasil pemeriksaan ketebalan epidermis terendah. (Mokoagow, 2020) Dengan metode yang sama, Komalasari dkk melakukan studi untuk menilai efek antiinflamasi pemberian topikal ekstrak kulit GM dengan melihat kadar TNF- $\alpha$  menggunakan konsentrasi 2,5%, 5%, 10%, dan 20% pada mencit yang diinduksi TPA memperlihatkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  ditemukan lebih rendah pada kelompok mencit yang diinduksi TPA dan diberikan krim ekstrak GM dengan konsentrasi 2,5% dan 20% dibandingkan dengan 5% dan 10%. (Komalasari, 2020) Berdasarkan hasil studi sebelumnya, masih terdapat kelemahan dalam menilai efektivitas setiap konsentrasi ekstrak kulit GM dimana tidak terdapatnya *dose response* krim ekstrak GM terhadap inflamasi yang terjadi. Hal ini dapat disebabkan oleh kadar TNF- $\alpha$  yang telah menurun. Oleh karena itu, penelitian ini bermaksud menilai efektivitas antiinflamasi setiap konsentrasi ekstrak kulit GM pada inflamasi yang lebih kuat, agar dapat digunakan sebagai agen antiinflamasi alamiah, yang dapat dijadikan alternatif pengobatan antiinflamasi selain kortikosteroid topikal.

## 1.2 Rumusan Masalah

- Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- $\alpha$  pada telinga mencit albino yang diinduksi oleh TPA dan diberikan aplikasi krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana* dibandingkan dengan kelompok mencit albino yang hanya diinduksi oleh TPA?
- Berapakah konsentrasi terbaik di antara 2,5%, 5%, dan 10% krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana* yang dapat memberikan penekanan kadar TNF- $\alpha$  kelompok mencit albino yang diinduksi oleh TPA?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

- Untuk menilai efek krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana* dalam menekan kadar TNF- $\alpha$  pada inflamasi kulit mencit albino yang diinduksi TPA.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat kadar TNF- $\alpha$  pada kulit mencit yang diinduksi TPA.
2. Untuk melihat efek krim ekstrak *Garcinia mangostana* dengan konsentrasi 2,5%, 5% dan 10% dalam menekan kadar TNF- $\alpha$  pada kulit mencit yang di induksi TPA.
3. Untuk melihat efek krim ekstrak *Garcinia mangostana* 2,5%, 5% dan 10% dalam menekan kadar TNF- $\alpha$  pada kulit mencit yang di induksi TPA dibandingkan dengan krim hidrokortison asetat 1%.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

- Kadar TNF- $\alpha$  pada kulit mencit albino yang diinduksi oleh TPA kemudian diberikan aplikasi krim ekstrak kulit *Garcinia mangostana* lebih rendah dibandingkan dengan kelompok mencit albino yang hanya diinduksi oleh TPA.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Akademik**

- Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan yaitu efek antiinflamasi ekstrak kulit *Garcinia mangostana* berdasarkan penilaian kadar TNF- $\alpha$  .

### **1.5.2 Manfaat praktis**

- Terbuktinya ekstrak kulit *Garcinia mangostana* mempunyai efek anti inflamasi, sehingga dapat digunakan sebagai pilihan terapi anti inflamasi alamiah.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Inflamasi Kulit**

Inflamasi adalah respons adaptif yang dipicu oleh infeksi, cedera jaringan, bahan kimia, endotoksin, dan faktor lainnya. Respon inflamasi yang terkontrol bermanfaat dalam memberikan perlindungan terhadap rangsangan berbahaya. Namun pada inflamasi tidak terkontrol dapat merusak struktur dan fungsi jaringan, dan akan menyebabkan kerusakan pada banyak penyakit. (Wu et al., 2020)

Kulit merupakan organ utama yang membatasi tubuh dengan lingkungan luar, memiliki fungsi sebagai pertahanan pertama melawan cedera traumatis dan invasi oleh patogen mikroba. Selain sifatnya sebagai penghalang fisik, kulit memiliki banyak mekanisme pertahanan aktif. Pengaturan mekanisme ini sangat krusial, karena aktivitas imunologis yang tidak tepat akan mengarah kepada patogenesis besar, menimbulkan berbagai gangguan inflamasi kulit. Meningkatnya sitokin inflamasi dan spesies oksigen reaktif diusulkan turut berkontribusi pada mekanisme patofisiologis yang terkait dengan berbagai gangguan inflamasi kulit. Telah diketahui bahwa inflamasi kulit dihasilkan dan dipertahankan oleh berbagai populasi sel inflamasi yang bermigrasi ke lokasi inflamasi sebagai respons terhadap pelepasan media pro-inflamasi yang dapat larut seperti sitokin, prostaglandin, dan leukotrien. (Al-Reza et al., 2010) Mediator inflamasi, utamanya sitokin dan kemokin pro inflamasi, seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8 dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (Sato & Ohshima, 2000)

Rangsangan yang merusak barrier kulit seperti sinar ultraviolet, trauma, iritasi atau pengelolaan respon imun terkoordinasi untuk mempertahankan homeostasis kulit. Sel-sel imunitas kulit menjadi penjaga untuk memperbaiki homeostasis dan juga berperan sebagai sel 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-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-18 dan tumor necrosis factor (TNF), yang pada diaktifkan mengaktifkan 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 rilis interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). Fibroblast dapat menghasilkan TNF dan IL-6 dan sel T pembunuh alami (NKT) dapat menghasilkan TNF dan IFN $\gamma$ , sehingga berkontribusi pada respon inflamasi lokal. Dermal DC mengaktifkan dan memperluas klonal dari CD4 + atau CD8 + sel-sel CD yang tinggal di kulit. Sitokin pro-inflamasi yang berasal dari sel-sel dan kemokin pada bertambah dapat lebih merangsang sel-sel epitel dan mesenkimal, termasuk keratinosit dan fibroblast, sehingga reaksi inflamasi. Selain itu, penduduk T-kulit dapat bermigrasi ke epidermis, menarik untuk imun-epitel. (Ho & Kupper, 2019)

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 prostanoide 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- $\alpha$ . (Marzaimi & Aizat, 2019)

*Protein kinase C (PKC)* terdiri dari keluarga serin/treonin kinase. Kinase ini mengatur beragam proses seluler termasuk proliferasi, apoptosis, kelangsungan hidup, dan migrasi sel. Aktivasi PKC, juga mengaktifasi mitogen-activated protein kinase (MAPKs) dan nuklir faktor-kB (NF-kB). (Passos et al., 2013) MAPK juga merupakan serin/treonin kinase yang terdiri dari modul tiga enzim; targetnya, menginduksi ERK, JNK dan p38 kinase, yang penting dalam jalur transduksi sinyal seluler. Jalur MAPK dan NF-kB diaktifkan secara terkoordinasi oleh sitokin pro-inflamasi, dan sangat penting untuk proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan respons inflamasi sel. (Ryu et al., 2010; K. S. Wang et al., 2016) Di dalam nukleus, NF-kB mengatur transkripsi dari berbagai gen target termasuk mediator proinflamasi, seperti iNOS, COX-2, berbagai sitokin, kemokin, dan molekul adhesi. Studi sebelumnya mengimplikasikan bahwa aktivasi NF-kB memicu regulasi transkripsi COX-2 dan sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-1  $\beta$  dan TNF-  $\alpha$ . (Khan, Khan, Rehman, et al., 2012) Penyimpangan pada aktivasi dari jalur pensinyalan tersebut dapat menyebabkan peradangan kronis dan penyakit inflamasi pada kulit. (Zhang et al., 2014)

## **2.2 Tumor Necrosis Factor – $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Sitokin adalah modulator utama peradangan, berpartisipasi dalam peradangan akut dan kronis melalui interaksi yang kompleks dan terkadang kontradiktif. Sitokin dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat respons imunnya,

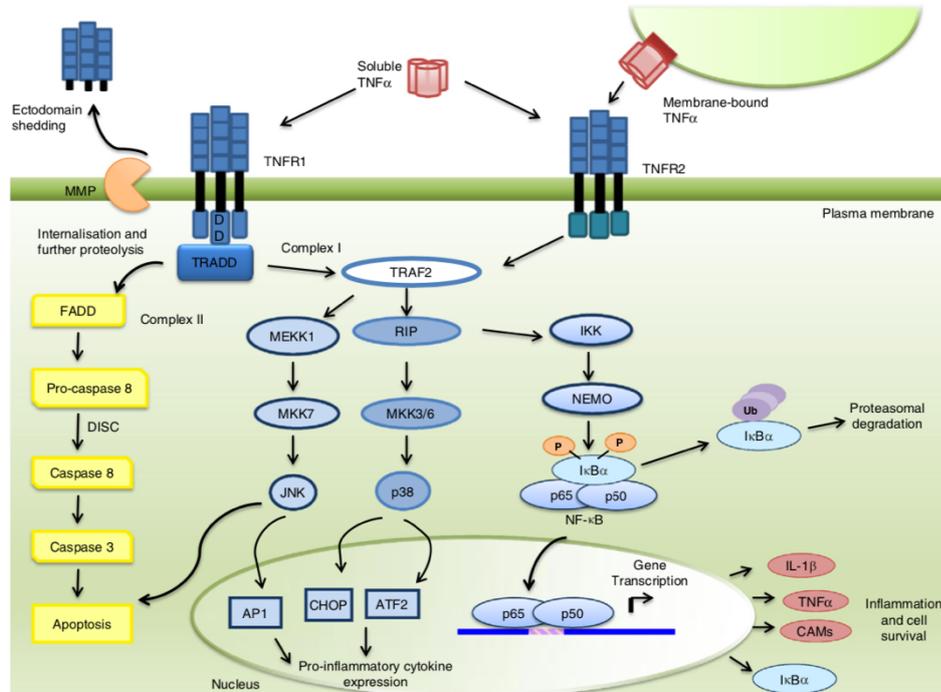
serta setiap jenis sitokin juga melakukan peran spesifik yang bergantung pada jenis dan lokasi sel. Sitokin proinflamasi utama termasuk interleukin-1 (IL-1), IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ), yang semuanya memberi sinyal melalui reseptor sitokin tipe I yang secara struktural berbeda dari jenis reseptor sitokin lainnya. (Turner et al., 2014) Di antara sitokin, TNF- $\alpha$  dianggap memainkan peran penting dalam berbagai gangguan imunologi dan peradangan pada kulit. TNF- $\alpha$  yang dilepaskan dari keratinosit akan merangsang akumulasi sel inflamasi melalui induksi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 pada sel endotel tetangga. Selain itu, TNF- $\alpha$  bisa menginduksi produksi sitokin sekunder, yang mengakibatkan perluasan reaksi imun/inflamasi. Pada dermis juga terjadi pelebaran pembuluh darah dan peningkatan angiogenesis. (Kalyan Kumar et al., 2011)

TNF- $\alpha$  berinteraksi dengan dua reseptor yang berbeda, yang ditunjuk sebagai reseptor TNF- $\alpha$  1 (TNFR1) dan reseptor TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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. (Bradley, 2008)

Jalur transduksi sinyal TNF- $\alpha$  rumit dan masih belum sepenuhnya dipahami. Pengaturan faktor transkripsi NF- $\kappa$ B adalah komponen kunci dari

transduksi sinyal TNF- $\alpha$ . Berdasarkan studi pada kultur sel terhadap mencit, baik pro-inflamasi ataupun jalur kematian diaktivasi oleh TNF- $\alpha$ , 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; Zelová & Hošek, 2013)

Pengikatan TNF- $\alpha$  ke TNFR1 dapat menyebabkan pelepasannya 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- $\alpha$  ke TNFR1 ini dapat meningkatkan aktivasi NF- $\kappa$ B faktor pendorong utama transkripsi pensinyalan kelangsungan hidup sel, serta kematian sel. Pensinyalan selanjutnya melibatkan rekrutment dan aktivasi mitogen activated protein kinase (MAPK). RIP-1 diperkirakan memediasi MEKK-3 dan mentransformasikan growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), activated kinase (TAK)-1 yang pada gilirannya mengaktivasi inhibitor kompleks-  $\beta$  (IK-  $\beta$ ), inhibitor kompleks kinase (IKK) kompleks. IKK mengatur aktifasi jalur NF- $\kappa$ B menjadi I $\kappa$ B fosforilasi. I $\kappa$ B fosforilasi menghasilkan degradasi oleh proteasome dan melepaskan NF- $\kappa$ B untuk translokasi nuclear dan aktivasi transkripsi gen. Jalur ini mengatur produksi sitokin pro inflamasi dan rekrutment sel inflamasi yang berkontribusi pada respon inflamasi. (Brenner et al., 2015; Turner et al., 2014)



**Gambar 1.** Pensinyalan melalui reseptor TNF 1 dan 2. Setelah TNF $\alpha$  berikatan dengan TNFR1, reseptor mengalami pelepasan dan internalisasi ektodomain, peristiwa yang terkait dengan kaskade pensinyalan intraseluler. (Turner et al., 2014)

Umpan balik negatif adalah mekanisme pengaturan lain yang memiliki peran penting selama biosintesis TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  sendiri meningkatkan sintesis faktor anti-inflamasi, seperti IL-10, kortikosteroid, atau prostanoid, yang mampu mengatur ekspresinya secara negatif. Secara keseluruhan, sistem ini berkontribusi pada kontrol yang lebih baik atas perkembangan inflamasi, dengan demikian memungkinkan reaksi imun cepat yang dimediasi oleh TNF- $\alpha$  dan, selanjutnya, untuk menghambat perluasan dan durasinya. (Zelová & Hošek, 2013)

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

12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) merupakan senyawa molekul kecil yang mengaktifasi transduksi sinyal enzyme protein kinase (PKC) oleh ikatan langsung dengan domain C1. (Zhu et al., 2017) TPA telah digunakan secara luas sebagai agen pencetus tumor untuk memahami

perubahan molekuler dan seluler yang terkait dengan karsinogenesis karena dapat menginduksi stres oksidatif, produksi ROS, inflamasi dan hiperplasia. Berbagai studi telah mengungkapkan bahwa TPA merupakan model yang sering digunakan untuk memahami peran ROS, inflamasi dan hiperplasia dalam tahap promosi karsinogenesis. (Khan, Khan, Rehman, et al., 2012) Terhadap kulit, paparan TPA menginduksi respons jaringan pleiotrofik yang mencakup reaksi inflamasi yang kuat serupa dengan yang diamati pada beberapa penyakit kulit. (Passos et al., 2013)

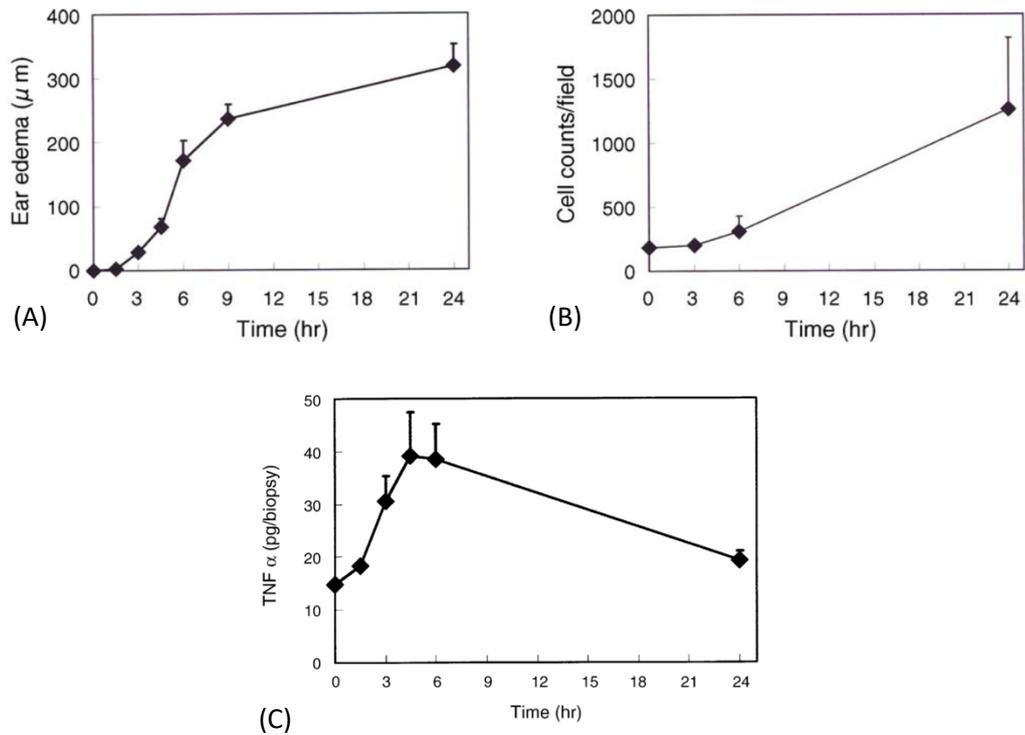
**.Gambar 2.** Struktur *Tetradecanoyl Phorbol-13-Acetate* (Huang et al., 2015)

TPA merangsang aktivasi berbagai jalur intraseluler melalui aktivasi protein kinase C (PKC). Pensinyalan PKC memediasi sejumlah proses seluler, termasuk regulasi proliferasi, diferensiasi, migrasi sel, dan lainnya. Termasuk aktivasi mitogen-activated protein kinase (MAPKs) dan faktor nuklir-kB (NF-kB), serta generasi mediator seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, kemokin turunan keratinosit (CXCL1 / KC), protein inflamasi makrofag (MIP) -2, dan prostaglandin. (Passos et al., 2013; Radaszkiewicz et al., 2020) Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa TPA aktivasi faktor transkripsi, seperti NF-kB, melalui jalur utama

MAPK, yaitu *phosphatidylinositide-3 kinase/Akt* (PI3K/Akt), c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38, dan jalur pensinyalan ERK. (Chien et al., 2015)

Aplikasi TPA pada kulit mencit dilaporkan mengaktivasi jalur pensinyalan NF $\kappa$ B dengan mendegradasi kompleks NF $\kappa$ B- I $\kappa$ B sehingga memungkinkan NF- $\kappa$ B 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)

Pada studi yang dilakukan Wu dkk menggunakan TPA 2  $\mu$ g dilarutkan dalam aseton pada kulit telinga mencit bagian luar dan dalam dapat menginduksi inflamasi yang diperlihatkan oleh peningkatan dramatis sitokin pro inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , COX-2) 6 jam setelah aplikasi.(Wu et al., 2020) Selanjutnya pada studi yang dilakukan Murakawa dkk, mengaplikasikan TPA 2  $\mu$ g dilarutkan dalam aseton pada kulit telinga mencit bagian luar dan dalam memperlihatkan perubahan histopatologi dalam 2 tahap. Penebalan kulit mulai timbul pada 3 jam pertama kemudian mencapai plateau pada 9 jam kemudian dan bertahan hingga 24 jam. Infiltrasi sel mulai timbul pada tahap selanjutnya yaitu 6 jam dan seterusnya, pada 24 jam didapatkan jumlah sel 3kali lipat dibandingkan dengan 3 jam pertama. Hal ini berbeda dengan grafik TNF- $\alpha$  dimana peningkatan dimulai sejak 1,5 jam setelah aplikasi, mencapai puncak pada 4,5 jam, dan kembali menuju nilai basal setelah 24 jam. (Murakawa et al., 2006)



.**Gambar 3.** Grafik perubahan histopatologi (A&B) dan TNF- $\alpha$  (C). (Murakawa et al., 2006)

Pada studi yang dikemukakan Chang dkk menunjukkan aplikasi TPA 1  $\mu\text{g}$  dalam aseton pada telinga mencit setiap 24 jam selama 3 hari berturut-turut secara signifikan meningkatkan sitokin pro-inflamasi termasuk TNF- $\alpha$  dibandingkan pada kelompok perlakuan setelah 24 jam aplikasi TPA terakhir.(Chang et al., 2019) Studi *preliminary* dilakukan untuk melihat kekuatan TPA dan masa TNF- $\alpha$  bertahan pada telinga mencit, dilakukan aplikasi TPA 1  $\mu\text{g}$  dilarutkan dalam aseton pada telinga mencit selama 3 kali per 12 jam berturut-turut menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  tertinggi pada 24 jam setelah pengolesan TPA terakhir, kemudian menurun di 48 jam dan 72 jam selanjutnya.

## 2.4 Manggis

Di Indonesia, obat-obatan tradisional telah digunakan sejak dahulu oleh masyarakat. Berbagai macam tanaman telah digunakan sebagai obat untuk mengobati suatu penyakit. Bahkan, pengetahuan tradisional tentang tanaman obat tidak diragukan berfungsi sebagai contoh untuk mengembangkan obat baru, namun dampak pengetahuan tersebut perlu ditinjau secara sistematis terhadap pengembangan nutraceuticals. (Obolskiy et al., 2009)

Manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) telah digunakan sebagai obat tradisional di kawasan Asia Tenggara, termasuk di Indonesia, merupakan tumbuhan tropis (Famili: *Guttifereae*) yang tersebar di seluruh benua Asia termasuk Indonesia, Thailand, Malaysia, dan lainnya. (Mohan et al., 2018a; Putri et al., 2013) Manggis dikenal sebagai "*Queen of Fruit*" karena merupakan salah satu buah tropis dengan rasa terbaik. Buah manggis berwarna ungu tua atau kemerahan, dengan daging buah yang putih, lembut dan juicy dengan rasa sedikit asam dan manis serta aroma yang sedap. Kulit buah manggis merupakan bagian terbesar dari buah manggis, yaitu mencapai lebih dari 50% bagian dan mengandung lebih banyak metabolit sekunder dibandingkan dengan daging buahnya. Kulit buah manggis telah digunakan sebagai obat oleh masyarakat di Asia Tenggara selama berabad-abad dalam pengobatan infeksi kulit dan luka, disentri amuba, dan lainnya. Dalam pengobatan Ayurveda, kulit buah manggis memiliki kegunaan yang luas melawan inflamasi dan diare, dan kolera dan disentri. (Pedraza-Chaverri et al., 2008a) Bahkan di negara maju seperti di Amerika Serikat, ekstrak kulit manggis telah diproduksi sebagai suplemen diet yang dianjurkan oleh *Food and Drug Administration*

(FDA) Pemerintah Amerika Serikat karena potensial sebagai antioksidan.(Miryanti et al., 2011)



**Gambar 4.** Gambaran Makroskopis Buah Manggis (Miryanti et al., 2011)

Konsumsi buah manggis manusia telah terbukti aman sesuai dengan rekomendasi WHO (konsumsi tradisional selama lebih dari 100 tahun tanpa mutagenisitas atau teratogenisitas yang dilaporkan); buah-buahan dan minuman komersial yang mengandung kulit manggis tidak menyebabkan kerusakan hati atau respons imunologis ketika diuji dalam uji akut dan kronis. (Ovalle-Magallanes et al., 2017)

Berbagai macam metabolit sekunder telah diisolasi dari buah ini, di mana xanthone terprenilasi dan teroksigenasi adalah yang paling signifikan. Xanthone adalah senyawa polifenol organik dengan rumus molekul  $C_{13}H_8O_2$ . Kerangka trisiklik yang ada dalam struktur xanthone memainkan peran penting dalam sifat biologisnya, tetapi bervariasi tergantung pada posisi gugus fungsi dan substitusi yang berbeda. Di antara xanthone yang berbeda,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -mangostin baik -diteliti karena potensinya dengan penekanan khusus pada  $\alpha$ -mangostin ( $\alpha$ MN), yang menonjol dan signifikan dibandingkan dengan  $\beta$  dan  $\gamma$ .

Selain itu,  $\alpha$ MN adalah xanthone yang paling banyak terdapat di pericarp buah (sekitar 80%). Banyak penelitian farmakologis telah melaporkan aktivitas  $\alpha$ -mangostin, yang meliputi kemanjurannya melawan diabetes, kanker, pelindung saraf, anti-jamur, dan anti-inflamasi, di antaranya aktivitas anti-inflamasi yang paling menjanjikan. (Mohan et al., 2018a)

## 2.5 Efek Anti Inflamasi Kulit *Garcinia mangostana*

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., 2016a) Terdapat lebih dari 68 senyawa jenis xanthone yang dilaporkan. Dari jumlah tersebut,  $\alpha$ -mangostin ( $\alpha$ -MG),  $\beta$ -mangostin ( $\beta$ -MG),  $\gamma$ -mangostin ( $\gamma$ -MG), *garcinone E*, dan *gartanin* merupakan jenis yang dominan. Pothitirat dkk dalam studinya melaporkan, pericarp manggis pada tahap matang mengandung komposisi  $\alpha$ -GM yang lebih dominan dibanding jenis *xanthone* yang lain. (Pothitirat et al., 2009) Dilaporkan bahwa  $\alpha$ -MG, *1-isomangostin* dan *mangostin triacetate* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi pada model mencit. (Shan et al., 2011) Flavonoid sebagai antiinflamasi bekerja dengan menekan NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B juga bisa menjadi salah satu target utama untuk penghambatan xanthone untuk respon antiinflamasi.(Marzaimi & Aizat, 2019)

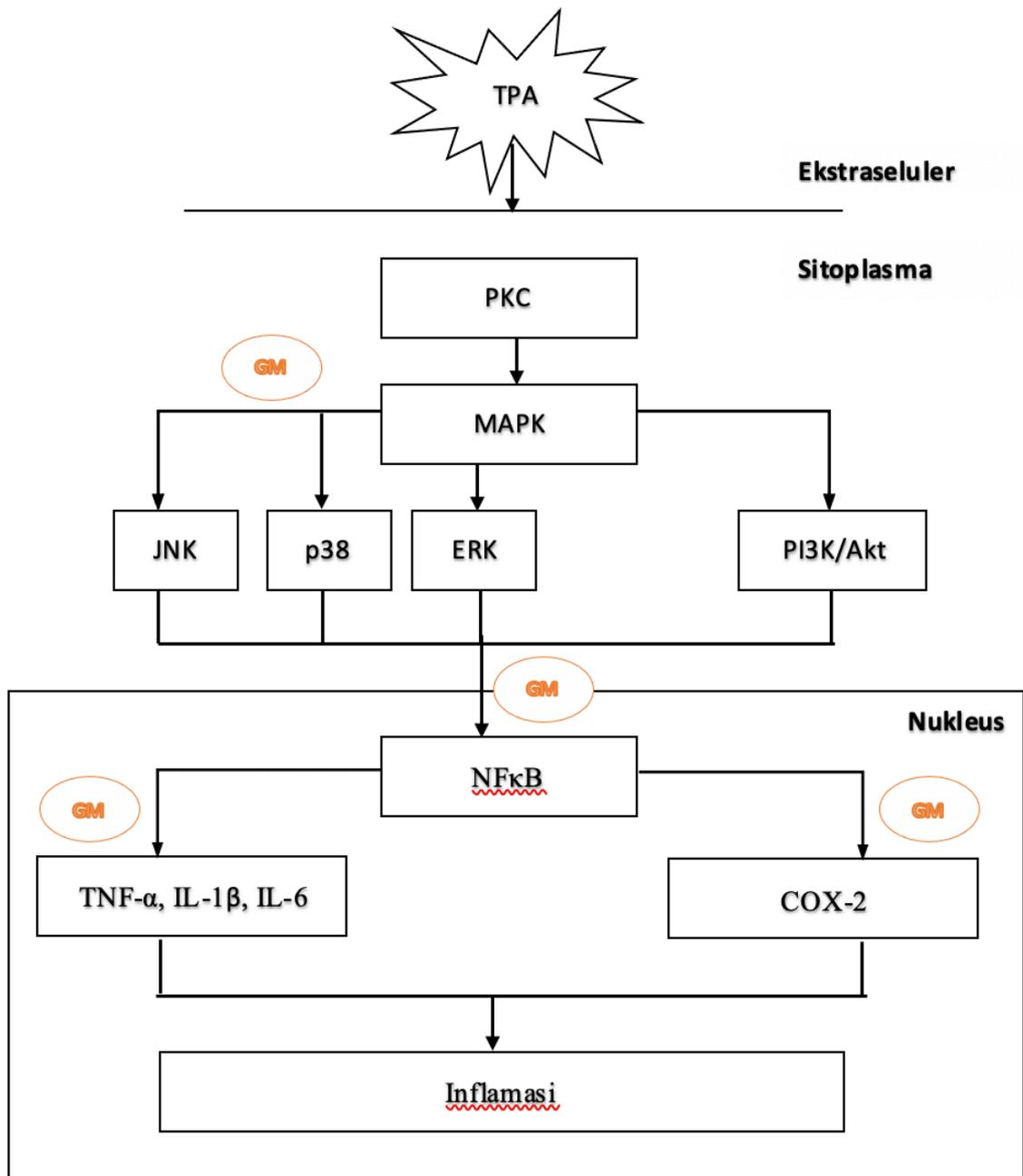
*$\alpha$ -mangostin* yang pertama kali diisolasi dari manggis pada tahun 1855, adalah antagonis kompetitif dari reseptor histamin H1 dan memiliki banyak sifat biologis, seperti anti-inflamasi, anti-oksidatif kerusakan dan aktivitas antioksidan. Pada studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa  *$\alpha$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

Pada sebuah studi menunjukkan  *$\alpha$ -mangostin* melemahkan ekspresi mediator inflamasi yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) seperti tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin (IL-) 6 pada sel manusia U937 yang menyerupai makrofag. Selain itu,  *$\alpha$ -mangostin* juga mengurangi aktivasi IL-1, IL-8 atau TNF- $\alpha$  melalui beberapa jalur pensinyalan termasuk protein kinase kinase yang diaktifkan-mitogen (MEK), *Jun N-terminal kinase* (JNK), *signal-extracellular regulated kinase* (ERK), p38, transduser sinyal dan aktivator *transkripsi 1* (STAT-1), dan *protein aktivator 1* (AP -1) dalam sel-sel ini.(Gutierrez-Orozco & Failla, 2013; Liu et al., 2012) Hal yang sama dilaporkan Wu dkk, turunan semi-sintetis dari  *$\alpha$ -mangostin* juga menginduksi apoptosis dan peningkatan kadar ROS, dalam sel karsinoma hepatoseluler. Pada penelitian ini terjadi penurunan potensial membran mitokondria, aktivasi jalur

caspases, peningkatan Bax dan penurunan kadar Bcl-2, serta modulasi MAPK mengaktifasi jalur JNK dan p38 dan penghambatan ERK dilaporkan. (Ovalle-Magallanes et al., 2017)

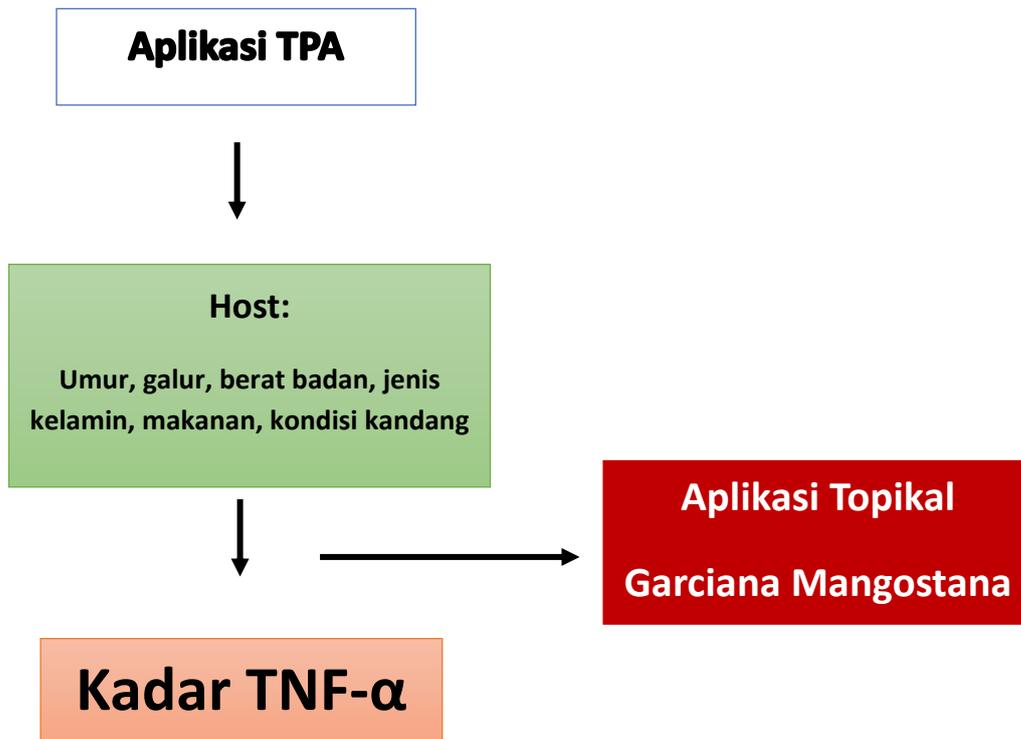
Studi lain juga melaporkan aktivitas anti-inflamasi dari GM dan  $\alpha$ -mangostin dalam kultur sel. Pada sel manusia RAW264.7 yang menyerupai makrofag, ekstrak manggis dan  $\alpha$ -mangostin menekan sekresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan COX-2, sementara  $\alpha$ -mangostin menghambat TNF- $\alpha$  dan IL-4. (Tewtrakul et al., 2009) Selain itu,  $\alpha$ -mangostin menunjukkan aktivitas antiinflamasi dengan menekan ekspresi TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, dan IL-1 $\beta$  dalam sel manusia U397 yang menyerupai makrofag dan adiposity primer. (Akkarach Bumrungpert et al., 2010)  $\alpha$ -mangostin bekerja dengan cepat pada aktivitasnya sebagai anti inflamasi, dalam sebuah studi menunjukkan jika  $\alpha$ -mangostin 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- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1 $\beta$  melalui jalur *Toll-like receptor-2* (TLR-2), dan juga mendukung proses penyembuhan luka. (Tatiya-aphiradee et al., 2019)

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

## 2.7 Kerangka Konsep



### Keterangan:

 Variabel Independen

 Variabel Kontrol

 Variabel Dependen

**Gambar 6.** Kerangka Konsep