

Efek Pemberian Ekstrak Etanolik Kulit Manggis dan Xanton terhadap NO, TNF- α , dan IL-1, pada Penyembuhan Ulkus Lambung

Ika Kustiyah Oktaviyanti*, Djanggan Sargowo**Aris Widodo***Karyono Mintarum****

*Bagian Patologi Anatomi RSUD Ulin-Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

Bagian Jantung RSUD Saiful Anwar, *Bagian Farmakologi, ****Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang

ABSTRAK

Latar belakang

NSAID dapat menyebabkan ulkus lambung dan menunda penyembuhan ulkus lambung. Pada paparan indometasin, dapat terjadi ulkus lambung. Penyembuhan ulkus terdiri atas fase inflamasi, proliferasi dan regenerasi. Apabila inflamasi berlangsung lama, akan menunda penyembuhan ulkus lambung. Kulit buah manggis mengandung xanton yang merupakan antioksidan alami dan antiinflamasi. Dengan Pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton ini diharapkan dapat mempercepat penyembuhan ulkus lambung.

Metode

Eksperimental dengan *randomized post test control only*, menggunakan tikus wistar yang dipapar indometasin 30 mg/kgBB dosis tunggal menggunakan sonde lambung. 4 jam kemudian sebagian diberi ekstrak kulit manggis 200 mg/kgBB dan sebagian diberi xanton dosis 35 mg/kgBB, setiap hari selama 7 hari. Tikus dibagi dalam masing-masing 3 kelompok dan didekapitasi pada hari ke-3, ke-6 dan ke-12, untuk diambil lambungnya. Lambung dibagi dua, sebagian untuk pemeriksaan histopatologi, sebagian untuk pemeriksaan ELISA, guna mengetahui kadar NO, TNF- α , dan IL-1.

Hasil

Terdapat penurunan tingkat keparahan ulkus dengan pemberian ekstrak kulit manggis maupun xanton. Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis terhadap tingkat keparahan ulkus lambung lebih baik dibanding xanton. Terdapat peningkatan kadar NO dengan pemberian Ekstrak Kulit Manggis maupun xanton dibanding kontrol, karena baik Ekstrak Kulit Manggis maupun xanton mengandung antioksidan yang dapat menangkap *scavenging* radikal sehingga NO yang bebas meningkat. Terdapat penurunan TNF- α , dan IL-1 dengan pemberian Ekstrak Kulit Manggis maupun xanton dikarenakan efek antiinflamasi Ekstrak Kulit Manggis dan xanton.

Kesimpulan

Ekstrak kulit manggis maupun xanton dapat mempercepat penyembuhan ulkus lambung yang dilihat dengan pengamatan mikroskopik, melalui efeknya sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

Kata kunci : ekstrak kulit manggis, ulkus lambung, NO, TNF- α , IL-1

ABSTRACT

Background

NSAIDs can cause ulcers gastric and suspend the healing of gastric ulcers. Gastric ulcers can occur on the exposure indomethacin. Ulcer healing consists of the inflammatory phase, proliferation and regeneration. If the inflammation lasts a long time, it will suspend the healing of gastric ulcers. Mangosteen rind contains of xanton which is a natural antioxidant and anti-inflammatory. By administration of mangosteen peel extract and xanton, it is expected to accelerate the healing of gastric ulcers.

Methods

Randomized experimental post-test control only, using Wistar rats which were exposed with indomethacin 30 mg / kg single dose using a gastric sonde. 4 hours later mostly were given with the mangosteen peel extract 200 mg / kg and most were given with xanton dose of 35 mg / kg, every day for 7 days. Rats were divided into 3 groups, and were decapitated on day 3, the 6th and the 12th, in order to take the gaster. The gaster is divided into two, partly for histopathological examination, partly for ELISA, in order to determine the levels of NO, TNF- α , and IL-1.

Results

There is a decrease in the severity of the ulcer with mangosteen peel extract and xanton. Effect of Mangosteen peel Extract the severity of gastric ulcers better than xanton. On the other side, there are increased levels of NO by administration of mangosteen peel extract and xanton compared to the controls, as well Mangosteen Peel Extract and xanton which contains of antioxidants that can take radical scavenging thus the NO increases freely. There is a decrease in TNF- α , and IL-1 by administration of mangosteen peel extract and anti-inflammatory effects due xanton Mangosteen peel Extract and xanton.

Conclusion

Xanton and mangosteen peel extract can accelerate the healing of gastric ulcers which were seen by microscopic observation, through its effect as an antioxidant and antiinflamasi.

Key words: mangosteen peel extract, gastric ulcer, NO, TNF- α , IL-1

PENDAHULUAN

NSAID (*non-steroid anti inflammatory drugs*) adalah obat yang secara luas banyak digunakan untuk mengobati nyeri, arthritis, penyakit kardiovaskular, dan akhir-akhir ini digunakan juga untuk mencegah kanker kolon. Namun penggunaan NSAID dapat menyebabkan ulkus lambung dan menunda penyembuhan ulkus lambung¹. NSAID dapat menunda penyembuhan ulkus lambung, diduga dengan menghambat angiogenesis yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan². NSAID menghambat angiogenesis melalui efek langsung pada sel endotel.³

Penyembuhan luka adalah proses interaktif yang melibatkan mediator *soluble*, komponen matriks ekstrasel, sel *residen* (*keratinosit, fibroblast*, sel endotel, sel saraf) dan infiltrasi subtype leukosit yang berpartisipasi dalam tiga fase klasik dari *wound healing*: yakni inflamasi, pembentukan jaringan, dan remodeling jaringan.^{4,5}

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan keterlambatan penyembuhan ulkus lambung, seperti merokok. Shin dan kawan-kawan⁶ melaporkan bahwa pemberian ekstrak rokok sigaret pada tikus coba dapat memperlambat proses penyembuhan atau *wound healing* ulkus lambung, dengan jalan menghambat *omithine decarboxylase* (ODC), sehingga proliferasi dan migrasi sel menjadi terhambat, yang mengakibatkan penyembuhan ulkus memerlukan waktu yang lebih lama.⁶ Disebutkan pula apabila inflamasi berjalan di atas kadar normal, akan terjadi gangguan *healing* (penyembuhan), destruksi dari efek migrasi awal serta penghentian progresi penyembuhan. Selanjutnya, respon inflamasi kronik yang berkepanjangan akan memicu kolaps dari matriks ekstrasel serta pembentukan jaringan nekrotik.⁷

Manggis (*Garcinia mangostana Linn*) adalah tumbuhan tropika malar hijau. Merupakan salah satu suku Clusiaceae. Asal-usul manggis diduga berasal dari Asia Tenggara, mungkin dari Indonesia (Pulau Kalimantan).⁸ Di masyarakat, buah manggis digunakan untuk mengobati diare, radang amandel, keputihan, disentri, wasir, borok; di samping itu digunakan sebagai peluruh dahak, dan juga untuk sakit gigi. Kulit buah digunakan untuk mengobati sariawan, disentri, nyeri urat, sembelit. Rebusan kulit buah manggis mempunyai efek antidiare.⁹

Lima puluh variasi xanton telah diisolasi dari kulit buah manggis, yang berefek untuk berbagai macam penyakit seperti α -mangosten dari kulit manggis memiliki efek kemopreventif pada lesi preneoplastik karsinogenesis kolon tikus pada jangka pendek, dan hal ini diduga bahwa pemakaian jangka panjangnya dapat mensupresi perkembangan sel tumor. Dilaporkan pula bahwa pemberian oral dan intraperitoneal (50 mg/kg) α -mangostin, 1-isomangostin, dan mangostin triasetat menunjukkan aktivitas antiinflamasi pada tikus yang dites dengan menginduksi edema kaki belakang.¹⁰ Secara *in vivo* juga dibuktikan bahwa γ -mangostin dapat menghambat udem tikus akibat inflamasi.¹¹

Permasalahan dari penelitian ini adalah, apakah ekstrak kulit manggis dan xanton sebagai anti oksidan dan anti inflamasi dapat mempercepat penyembuhan ulkus lambung? Tujuan Penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh ekstrak kulit manggis dan xanton dalam memperbaiki *healing* ulkus lambung dengan meningkatkan nitrit oksida, menurunkan TNF- α dan IL-1

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian berupa penelitian eksperimental dengan *randomized post test control only*, menggunakan hewan coba tikus wistar. Subyek penelitian adalah tikus Wistar Galur Sprague Dawley jenis kelamin jantan yang diperoleh dari Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, usia 12 minggu, dengan berat badan 150-180 gram dalam kondisi sehat. Total tikus yang digunakan sebagai sampel berjumlah 50 ekor tikus.

Bahan Penelitian

Bahan pembentuk ulkus yang digunakan adalah tablet indometasin 30 mg/kgBB dihancurkan dengan air ditambah NaOH, dimasukkan peroral menggunakan sonde khusus ke lambung tikus, pemberian sekali dosis.

Bahan pembuatan ekstrak kulit buah manggis (EKM) adalah bahan yang diambil berasal dari kulit buah manggis yang sudah layak dikonsumsi, berasal dari Kalimantan Selatan. Kulit buah manggis dipisahkan dari buahnya, dibersihkan dari kotoran, Metode ekstrak menurut Harbone 1996. Sedangkan xanton yang digunakan berupa xanton jadi yang sudah beredar di pasaran, yaitu Xanthone 25 g,

dari nacalai tesque. Nomer batch Z0E3701 code 36516-92

Dalam penelitian ini juga menggunakan blok parafin jaringan lambung, dan untuk membuatnya, bahan yang dibutuhkan meliputi buffer formalin, alkohol 80%, 90%, dan alkohol absolut, xylene, parafin, kaset blok, obyektif glass, pipet dan mikro pipet, entelan, deck glass.

Pada saat pemeriksaan NO, TNF- α , dan IL-1, bahan yang dibutuhkan untuk pemeriksaan ELISA adalah Rat ELISA kit, Buffer pencuci, Biotin-antibody, HRV-avidin Standar, TMB substrat, Stop solution

Alat Penelitian

Dalam penelitian ini, ekstrak kulit manggis dibuat dengan menggunakan blender dan alat evaporasi. Sedangkan pada tikus, digunakan sonde lambung, scalpel, dan gunting untuk alat pembedahan. Pada pembuatan slide hispatologi, diperlukan Prosesing automatic, Mikrotom, staining jarr, dan Mikroskop cahaya. Sedangkan alat untuk pengukuran kadar NO TNF- α dan IL-1 yaitu Plate yang berisi 96 sumur, Sentrifus, mikropipet, inkubator, serta spektrofotometer.

Prosedur Penelitian

Tikus 12 minggu (150-180 g) diberi makan diet normal dan diberi minum air semauanya. Tikus disimpan pada suhu ruang $25 \pm 2^\circ\text{C}$, 65-70% *humidity*, dan siklus siang malam (12 jam/12 jam). Tikus dibuat ulkus dengan dosis 30 mg/kg BB menggunakan sonde lambung tikus. Tikus dibagi dalam 3 kelompok besar, yaitu kelompok healing hari ke-3, healing hari ke-6 dan healing hari ke-12. Masing-masing kelompok besar, dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol healing, kelompok EKM, dan kelompok xanton

Metode pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton

Kelompok EKM, diberi EKM 200 mg/kg dosis tunggal perhari selama 7 hari. Kelompok Xanton, diberi xanton 35 mg/kgBB dosis tunggal perhari selama 7 hari. Dosis pertama EKM dan xanton diberikan 4 jam setelah pemberian indomethacin. Pada 6 hari seterusnya, EKM maupun xanton diberikan pada jam 9 pagi tiap hari. Tikus diambil 5 ekor dari tiap kelompok, dibunuh dengan cara dekapitasi pada hari ke-3, ke-6 dan ke-12, 4 jam setelah pemberian terakhir EKM maupun xanton.

Metode pemeriksaan NO

Tahap awal adalah penambahan 200 μl air atau buffer ke sumur yang kosong. Pada jaringan lambung tikus yang digerus, ditambahkan sebanyak 80 μl ke dalam sumur. Selanjutnya ditambahkan campuran *Enzyme Cofactor* sebanyak 10 μl ke setiap sumur. Ditambahkan 10 μl campuran *Nitrate Reductase* ke setiap sumur. Selanjutnya sumur plate diinkubasi pada suhu ruang. Selanjutnya ditambahkan 50 μl *Griess reagent R1* ke setiap sumur, dilanjutkan dengan menambahkan 50 μl *Griess reagent R2* ke setiap sumur. Diamati pembentukan warna selama 10 menit pada suhu ruang. Absorban dibaca dengan menggunakan spektrofotometer pada 540 nm atau 550 nm.

Metode pemeriksaan mikroskopik

Jaringan lambung di bagian lesi yang paling besar di potong dan difiksasi dalam larutan buffer formalin untuk dibuat preparat histopatologi dan dipulas dengan pengecatan rutin HE. Slide yang sudah siap, dibaca di bawah mikroskop dengan pembesaran 40, 100 dan 400x. Penilaian mikroskopik untuk melihat berat ringannya lesi dengan pengamatan mikroskopik berdasarkan sebaran sel radang, kongesti, hemoragi, degenerasi kelenjar. Data disajikan dalam bentuk deskriptif. Dilihat dalam 10 lapangan pandang, kemudian dirata-rata. Penilaian tingkat keparahan lambung secara histopatologi, berdasarkan modifikasi score Bernejee.¹²

- Tingkat keparahan 0: tidak didapatkan degenerasi sel permukaan, nekrosis, hiperemia maupun degenerasi kelenjar, infiltrasi sel radang tidak ada atau ringan (kurang dari 20 sel/lapangan pandang besar).
- Tingkat keparahan 1: tidak didapatkan degenerasi sel permukaan, nekrosis, maupun degenerasi kelenjar, tampak hiperemia ringan, infiltrasi sel radang ringan (kurang dari 20 sel/lapangan pandang besar) sampai sedang (20-50 sel radang/lapangan pandang besar).
- Tingkat keparahan 2: didapatkan degenerasi sel permukaan ringan, tidak ada nekrosis, hemoragia ringan sampai sedang, tidak ada degenerasi kelenjar, infiltrasi sel radang sedang (20-50 sel radang/lapangan pandang besar) sampai inflamasi berat (lebih dari 50 sel radang/ lapangan pandang besar).
- Tingkat keparahan 3: didapatkan degenerasi sel permukaan sedang sampai berat, ada

nekrosis, hiperemik sedang sampai berat, degenerasi kelenjar, infiltrasi sel radang berat (lebih dari 50 sel radang/lapangan pandang besar).

Metode Pemeriksaan TNF- α

Tahap pertama adalah menambahkan sampel standar, dari jaringan lambung yang digerus ke setiap sumur sebanyak 100 μ l, kemudian ditutup dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya cairan pada masing-masing sumur dibuang, ditambahkan larutan kerja Biotin-antibodi sebanyak 100 μ l ke setiap sumur, diinkubasi selama 1 jam pada 37°C. Dilakukan 3 kali pencucian pada setiap sumur. Pencucian dilakukan dengan cara mengisi setiap sumur dengan buffer pencuci (200 μ l) dan dibiarkan selama 2 menit, kemudian cairan dibuang. Selanjutnya larutan kerja HRP-avidin ditambahkan ke setiap sumur sebanyak 100 μ l, diinkubasi selama 1 jam pada 37°C. Berikutnya dilakukan pencucian sebanyak 4 kali. TMB substrat ditambahkan ke setiap sumur sebanyak 90 μ l, dilanjutkan dengan inkubasi pada suhu 37°C selama 10-30 menit. Selanjutnya ditambahkan *stop solution* sebanyak 50 μ l pada setiap sumur. Tahap terakhir adalah pembacaan nilai OD (*optical density*) pada setiap sumur pada panjang gelombang 450 nm dengan spektrofotometer.

Metode Pemeriksaan IL-1

Tahap pertama adalah menambahkan sampel standar, dari jaringan lambung yang digerus ke setiap sumur sebanyak 100 μ l, kemudian ditutup dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya cairan pada masing-masing sumur dibuang, ditambahkan larutan kerja Biotin-antibodi sebanyak 100 μ l ke setiap sumur, diinkubasi selama 1 jam pada 37°C. Dilakukan 3 kali pencucian pada setiap sumur. Pencucian dilakukan dengan cara mengisi setiap sumur dengan buffer pencuci (200 μ l) dan dibiarkan selama 2 menit, kemudian cairan dibuang. Selanjutnya larutan kerja HRP-avidin ditambahkan ke setiap sumur sebanyak 100 μ l, diinkubasi selama 1 jam pada 37°C. Berikutnya dilakukan pencucian sebanyak 4 kali. TMB substrat ditambahkan ke setiap sumur sebanyak 90 μ l, dilanjutkan dengan inkubasi pada suhu 37°C

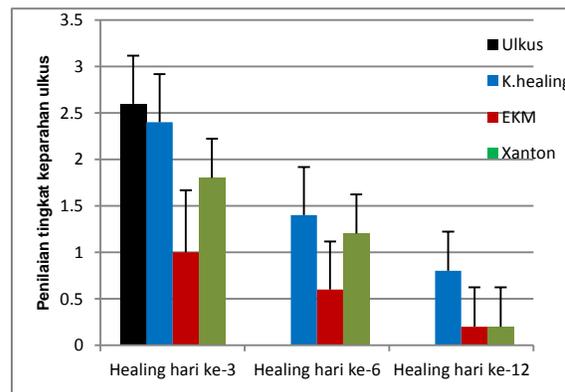
selama 10-30 menit. Selanjutnya ditambahkan *stop solution* sebanyak 50 μ l pada setiap sumur. Tahap terakhir adalah pembacaan nilai OD (*optical density*) pada setiap sumur pada panjang gelombang 450 nm dengan spektrofotometer. Statistik yang digunakan adalah uji F melalui ANOVA one way.

HASIL

Pemberian EKM dosis 200 mg/kgBB dan xanton 35 mg/kgBB pada ulkus lambung didapatkan hasil-hasil penelitian sebagai berikut :

Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton terhadap gambaran mikroskopik penyembuhan ulkus lambung.

Lambung yang diambil dan dibuat sediaan histologi, dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop cahaya. Dilakukan penilaian keparahan ulkus dengan membandingkan gambaran mikroskopik perkembangan ulkus setelah pemberian EKM, dan xanton, tampak pada gambar 1.

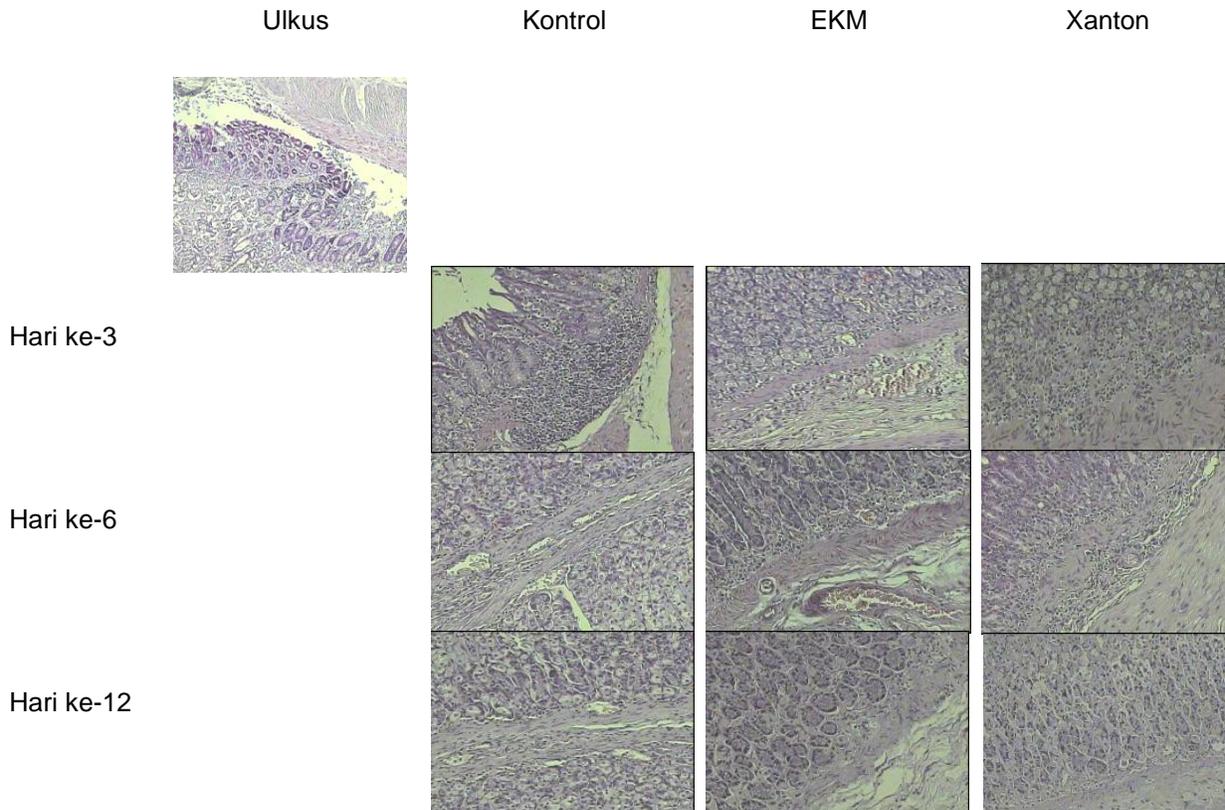


Gambar 1. Pengaruh pemberian EKM dan xanton pada penyembuhan ulkus lambung hari ke-3, ke-6 dan ke-12

Keterangan:

Terdapat perbedaan signifikan 0,01 ($p < 0,05$) tingkat keparahan ulkus lambung pada hari ke-3, 0,003 ($p < 0,05$) pada hari ke-6, dan 0,002 ($p < 0,05$) pada hari ke-12.

Pada Gambar 2 dapat dilihat gambaran mikroskopik penyembuhan ulkus dengan pemberian EKM dan xanton, pada penyembuhan hari ke-3, ke-6 dan ke-12.

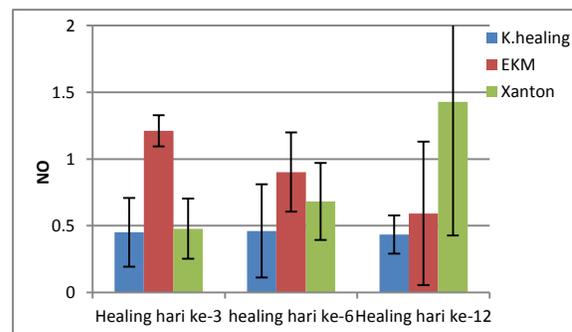


Gambar 2. Pengaruh EKM dan xanton pada gambaran mikroskopik ulkus dan penyembuhan ulkus lambung hari ke-3, ke-6 dan ke-12

Keterangan : Tampak ulkus terjadi perbaikan pada hari ke-3, ke-6, dan ke-12 baik pada kontrol, pemberian EKM, maupun xanton. Namun pada pemberian EKM dan xanton, perbaikan ulkus lebih baik dan sebaran sel radang lebih sedikit.

Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton terhadap NO

Lambung yang diteliti, sebagian dilakukan pemeriksaan elisa untuk melihat kadar NO, untuk membandingkan kadar NO pada penyembuhan ulkus lambung setelah pemberian EKM dan xanton. Kadar NO diuraikan pada Gambar 3.

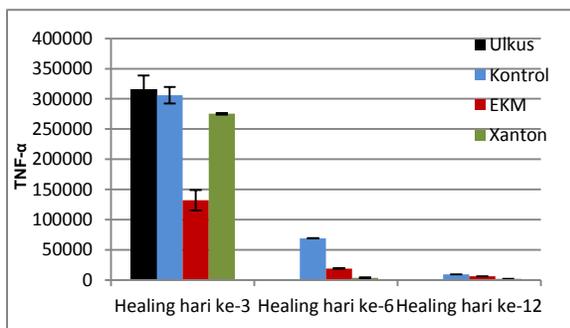


Gambar 3. Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton terhadap NO.

Keterangan : Terdapat perbedaan signifikan NO dengan nilai 0,001 ($p < 0,05$) pada hari ke-3 dan nilai 0,101 ($p < 0,05$) pada hari ke-6 dan ke-12.

Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton terhadap TNF- α

Jaringan lambung tikus yang diteliti kemudian dilakukan pemeriksaan untuk menilai kadar TNF- α . Untuk membandingkan TNF- α pada ulkus dan pada penyembuhan ulkus, baik dengan pemberian EKM maupun xanton, dibandingkan dengan kontrol. Kadar TNF- α ini tertuang pada Gambar 4.



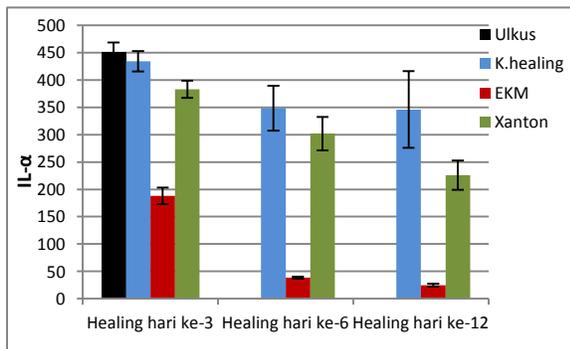
Gambar 4. Pengaruh EKM dan xanton terhadap TNF- α pada penyembuhan ulkus lambung.

Keterangan :

Terdapat perbedaan signifikan kadar TNF- α dengan nilai 0,000 ($p < 0,05$) baik pada hari ke-3, ke-6, maupun ke-12.

Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton terhadap IL-1

Sebagian jaringan lambung tikus juga dilakukan pemeriksaan untuk mendapatkan kadar IL-1 pada ulkus, dan penyembuhan yang diberi EKM dan xanton, dibandingkan kontrol. Kadar IL-1 ini tertuang dalam Gambar 5.



Gambar 5. Pengaruh EKM dan xanton terhadap IL-1 pada penyembuhan ulkus lambung.

Keterangan :

Terdapat perbedaan signifikan IL-1 dengan nilai 0,00 ($p < 0,05$) pada hari ke-3, ke-6, maupun ke-12.

DISKUSI

Pada penyembuhan ulkus, terdapat 3 fase yang terlibat yaitu fase inflamasi berlangsung pada hari ke-1 sampai ke-3, fase proliferasi yang berlangsung pada hari ke-4 sampai ke-7, dan fase remodeling yang terdiri dari delapan hingga 12 hari terjadi diferensiasi sel yang dilanjutkan dengan maturasi.⁷

Pada penelitian ini, tampak bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dan xanton, menurunkan tingkat keparahan ulkus berdasarkan pengamatan terhadap berkurangnya degenerasi sel permukaan, berkurangnya nekrosis, dan berkurangnya sebum sel radang. Dari analisa statistik, tampak perbedaan bermakna pada penyembuhan hari ke-3, ke-6, maupun ke-12 antara pemberian ekstrak kulit manggis dengan kontrol. Sementara dengan pemberian xanton tampak penurunan tingkat keparahan ulkus dengan perbedaan bermakna dibanding kontrol pada penyembuhan hari ke-3 dan ke-12, sementara pada penyembuhan hari ke-6 juga terdapat penurunan tingkat keparahan ulkus dibanding kontrol, meskipun secara statistik tidak bermakna. Dari pengamatan ini bisa kita sebutkan bahwa ekstrak kulit manggis dan xanton dapat mengurangi inflamasi. Dengan mengurangi fase inflamasi, dapat mempercepat penyembuhan ulkus lambung.

Braiman melaporkan bahwa apabila inflamasi berjalan di atas kadar normal, akan terjadi gangguan *healing* (penyembuhan), destruksi dari efek migrasi awal serta penghentian progresi penyembuhan. Selanjutnya, respon inflamasi kronik yang berkepanjangan juga akan memicu kolaps dari matriks ekstrasel serta pembentukan jaringan nekrotik.⁷

Hal yang sama dilaporkan bahwa pemberian PAR1 yang dapat mengatur fungsi sel pada fokus jejas selama fase inflamatori dapat mempercepat waktu fase inflamasi serta merangsang transisi ke fase proliferasi, sehingga mempercepat penyembuhan ulkus lambung pada percobaan pada tikus.¹³

Pada penelitian ini baik ekstrak kulit manggis maupun xanton dapat memperbaiki tingkat keparahan ulkus yang dilihat secara mikroskopik. Namun pemberian ekstrak kulit manggis 200 mg/kgBB lebih menurunkan tingkat keparahan ulkus dibanding xanton dengan perbedaan bermakna terutama pada penyembuhan hari ke-3 dan ke-6, sementara pada penyem-

buhan hari ke-12 tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Pada penelitian ini, kadar NO dengan pemberian EKM tampak berbeda bermakna dengan kontrol, baik pada penyembuhan hari ke-3, hari ke-6 maupun hari ke-12. Hal ini dikarenakan EKM memiliki efek sebagai antioksidan yang dapat menangkap oksidan yang dihasilkan pada ulkus terutama pada fase inflamasi. Hal ini seperti yang dilaporkan Neungton bahwa Xanton dari GML merupakan antioksidan alamiah yang dapat berfungsi menurunkan senyawa oksigen reaktif.¹⁴ Dengan terikatnya oksigen reaktif dengan antioksidan dari EKM, maka NO yang tidak terikat menjadi lebih banyak.

Neungton dkk (2009) mengungkapkan bahwa ekstrak manggis mampu melindungi sel SK-N-SH terhadap beta-amiloid yang menginduksi pembentukan senyawa oksigen reaktif.¹³ Sementara Moongkarndi dkk (2004) menunjukkan potensi ekstrak GML untuk menurunkan produksi senyawa oksigen reaktif intrasel dengan parameter 2,7-dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA) pada *cell line* SKBR3.¹⁴

Sementara pada kelompok xanton, kadar NO pada hari ke-3 tidak berbeda dengan kontrol, mungkin karena efek antioksidan xanton yang digunakan kurang kuat dibanding efek EKM. Namun setelah penggunaan 6 hari, terlihat peningkatan kadar NO dibanding kontrol, dan semakin meningkat setelah hari ke-12, meskipun pemberian xanton dihentikan setelah hari ke-7. Hal ini kemungkinan dikarenakan xanton yang digunakan memiliki efek setelah pemberian yang lebih lama, meskipun secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna antara xanton dan kontrol.

Kadar NO pada kelompok EKM yang dilihat pada hari ke-6 dan 12, tampak semakin menurun. Kemungkinan ini berhubungan dengan fase dari penyembuhan tersebut. Dimana oksidan akan dihasilkan banyak saat terjadi ulkus dan pada fase inflamasi, sehingga peningkatan NO akibat penambahan antioksidan, lebih berpengaruh pada fase inflamasi, yaitu pengamatan hari ke-3. Sementara pada hari ke-6 dan ke-12, dimana sel-sel inflamasi berkurang, maka produksi NO yang dihasilkan oleh iNOS juga berkurang.

Efek EKM meningkatkan NO tampak lebih baik, dengan perbedaan bermakna dibanding xanton pada hari ke-3. Sementara

pada hari ke-6 dan ke-12 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa EKM lebih meningkatkan NO dibanding xanton terutama pada fase inflamasi, mungkin dikarenakan efek antioksidan EKM lebih kuat dibanding xanton. Chin dkk (2008) mengungkapkan bahwa aktivitas *scavenging oksidan* dari beberapa xanton yang diisolasi dari bubuk buah manggis, tidak semuanya mempunyai aktivitas yang sama. Hanya α -mangostin dari 16 xanton yang diuji menunjukkan aktivitas *scavenging* terhadap radikal hidroksil ($IC_{50} = 0,2 \mu\text{g/mL}$).¹⁶

Kadar IL-1 pada kelompok yang diberi EKM, tampak lebih rendah dibanding kelompok kontrol, dengan perbedaan yang bermakna secara statistik, baik pada penyembuhan hari ke-3, ke-6 dan ke-12. Hal ini menunjukkan bahwa EKM memiliki efek sebagai anti inflamasi. Sementara pada kelompok yang diberi xanton, juga menunjukkan kadar IL-1 yang lebih rendah dengan perbedaan yang bermakna dibanding kelompok kontrol, baik pada penyembuhan hari ke-3, ke-6, maupun ke-12. Hal ini menunjukkan bahwa xanton juga memiliki efek sebagai anti inflamasi. Namun efek antiinflamasi xanton lebih kecil dibanding EKM, dengan perbedaan bermakna secara statistik, baik pada penyembuhan hari ke-3, ke-6, maupun ke-12.

Penelitian Deschamp dkk (2007) juga menyatakan bahwa efek antiinflamasi dari berbagai xanton dapat berbeda. α dan γ *mangostin* dievaluasi dengan memantau edema kaki pada mencit. α *mangostin* dan *sulindac* menunjukkan penghambatan potensi edema kaki pada jam ketiga dan kelima. Aksi α *mangostin* lebih cepat dibandingkan *sulindac*. γ *mangostin* tidak menghambat edema secara bermakna. Dengan demikian, aksi antiinflamasi α *mangostin* lebih tinggi dibandingkan γ *mangostin*.

IL-1 adalah sitokin inflamasi akut, IL-1 dan TNF adalah molekul inflamasi penting yang merupakan sitokin utama yang menyebabkan inflamasi akut. Sumber utamanya adalah fagosit mononuclear, fibroblas, keratinocytes, dan limfosit T and B. Namun IL-1 secara signifikan terdapat tidak hanya pada inflamasi akut namun juga pada inflamasi kronik.¹⁷

TNF- α adalah sitokin inflamasi akut, yang dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi, monosit, fibroblas, sel mast dan beberapa *natural killer cell* (sel NK). TNF- α dan IL-1

merangsang produk-produk proinflamasi, seperti demam melalui stimulasi sintesis prostaglandin oleh endotel pembuluh darah hipotalamus, atau secara langsung dengan menginduksi pelepasan IL-1.¹⁷

Pada penelitian ini, kadar TNF- α pada kelompok EKM pada penyembuhan hari ke-3, ke-6, maupun ke-12 tampak lebih rendah dengan perbedaan bermakna dibanding kontrol. Hal ini membuktikan bahwa EKM memiliki efek sebagai anti inflamasi. Kadar TNF- α pada pemberian xanton juga lebih rendah dengan perbedaan yang bermakna dibanding xanton, baik pada penyembuhan hari ke-3, ke-6, maupun ke-12. Hal ini menyatakan bahwa baik EKM maupun xanton memiliki efek sebagai antiinflamasi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian *α mangostin* dapat mencegah integritas membran dengan mengurangi ekspresi TNF-alfa dan COX-2.²⁰

Kadar TNF α dengan pemberian xanton lebih tinggi dengan perbedaan bermakna dibanding dengan pemberian EKM pada hari ke-3. Namun pada penyembuhan hari ke-6 dan ke-12, terlihat bahwa kadar TNF- α pada pemberian xanton lebih rendah dengan perbedaan bermakna dibanding pemberian EKM. Hal ini menyatakan bahwa efek anti inflamasi xanton bekerja lebih lambat dibanding EKM.

Inflamasi adalah suatu respon jaringan terhadap jejas, yang di bagi dalam fase akut dan kronik. Pada fase akut didapatkan peningkatan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah, disertai penumpukan cairan, lekosit dan mediator inflamasi seperti sitokin. Sitokin yang berperan pada fase akut adalah IL-1, TNF α , IL-6, IL-11, IL-8 dan kemokin lain G-CSF, dan GM-CSF. Sitokin pada fase kronik terbagi dua, yaitu yang berperan pada respon humoral spesifik seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, dan IL-13, serta yang berperan pada respon seluler seperti IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, interferons, transforming growth factor- β , dan tumor necrosis factor α dan β .¹⁷

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pemberian EKM sebagai antioksidan dapat menurunkan sitokin inflamasi IL-1 dan TNF α . Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Tetsuka 1996 bahwa pemberian antioksidan dapat menghambat IL-1.²¹

Secara *invivo* juga dibuktikan bahwa *γ -mangostin* dapat menghambat udem tikus akibat

inflamasi.¹¹ Penelitian-penelitian ini sesuai dengan penelitian yang kami lakukan bahwa EKM maupun xanton dapat berefek sebagai antiinflamasi melalui efek antioksidannya, sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulkus lambung, namun efek xanton lebih lambat dibanding EKM.

KESIMPULAN

EKM dan xanton menurunkan tingkat keparahan ulkus dibanding kontrol, dan efek EKM lebih baik dibanding xanton, serta kadar IL-1 dan TNF α pada penyembuhan ulkus lambung. Selain menurunkan, EKM dan xanton juga dapat meningkatkan NO pada penyembuhan ulkus lambung, namun efek xanton lebih lambat dibanding EKM, serta dapat mempercepat penyembuhan ulkus lambung yang dilihat dengan pengamatan mikroskopik, melalui efeknya sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perini R, Ma Li, Wallace JL. Roles of Platelets and Proteinase-Activated. Receptors in Gastric Ulcer Healing. *Digestive diseases and sciences*. 2005;50:S12-S5.
2. Tarnawski AS. Cellular and Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Ulcer Healing. *Digestive disease and sciences*. 2005;50:S24-S33.
3. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of Angiogenesis by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs : insight into Mechanisms and Implications for Cancer Growth and Ulcer Healing. *Nat med*. 1999;5:1418-23.
4. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *Journal leukocyte biology*. 2001; 69:513-21.
5. Singer & Clark. Cutaneous wound healing. *New england journal medicine*. 1999;341: 738-46.
6. Shin VY, Liu ESL, Koo MWL, Wang JY, Matsui H, Cho CH. Cigarette Smoke Extracts Delay Wound Healing in The Stomach: Involvement of Polyamine Synthesis. *Exp Biol Mol*. 2002;227:114-24.
7. Braiman-Wiksman L, Solomonik I, Spira R, Tennenbaum T. Novel insights into wound healing sequence of events. *Toxicology pathology*. 2007;35:767-79.
8. Qosim AW. Sejarah, Penyebaran dan Botani Tanaman Manggis. 2007;

- <http://anekaplanta.wordpress.com/2007/12/21/sejarah-penyebaran-dan-botani-tanaman-manggis> (diakses: 7 Juli 2010).
9. Nabandith V, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Kinjo T, Matsumoto K, *et al.* Inhibitory effects of crude alpha-mangostin, a xanthone derivative, on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in rat. *Asian pac j cancer prev.* 2004;5:433-8.
 10. Nakatani K, Yamakuni T, Kondo N, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, *et al.* gamma-Mangostin inhibits inhibitor-kappaB kinase activity and decrease lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 gene expression in C6 rat glioma cells. *Mol Pharmacol.* 2004;66:667-74.
 11. Banerjee D, Maity B, Bandivdeker, Bandyopadhyay, Chattopadhyay S. Angiogenic and Cell Proliferating Action of Natural Diarylnonanoids, Malabaricone B and Malabaricone C during Healing of Indomethacin-induced Gastric Ulceration. *Pharmaceutical research.* 2008; p.25.
 12. Rusanova AV, Makarova AM, Strukova SM, Markvicheva EA, Gorbachyova LR, Stashevskaya *et al.* Trombin Receptor Agonist Peptide Immobilized in Microspheres Stimulates Reparative Processes in Rats with Gastric Ulcer. *Buletin of experimental biology and medicine.* 2006 ;146:35-8
 13. Neungton N, Moongkardi P, Srisawat C, Jantaravinid J, Peerapitayamonkol C, Soisampornkul R, Junna S, Charoensilp P. Protective effect of mangosteen extract against β -amyloid induced apoptosis in SK-N-SH-cells. *Alzheimer & dementia.* 2009; 5:413.
 14. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslunga S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal ethnopharmacology.* 2004; 90:161-6.
 15. Chen LG, Yang LL, Wang CC. Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia Mangostana*. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:688-93.
 16. Deschamps JD, Gautschi JT, Whitman S, Johnson TA, Gassner NC, Crews P, Holman TR. Discovery of platelet-type 12-human lipoxygenase selective inhibitors by high-throughput screening of structurally diverse libraries. *Bioorganical medical chemistry.* 2007;15:6900-8.
 17. Sampath DP, Vijayaraghavan K. Mitigation of mitochondrial dysfunction and regulation of eNOS expression during experimental myocardial necrosis by alpha-mangostin, a xanthonic derivative from *Garcinia mangostana*. *Drug and chemical toxicology.* 2009; 32:344-52.
 18. Liu SF, Malik AB. NF- κ B activation as pathological mechanism of septic shock and inflammation. *American Journal Lung Cell Molecular Physiology.* 2006;290:622-45.
 19. Gupta S, Purcell NH, Lin A, Sen S. Activation of nuclear factor- κ B is necessary for myotrophin-induced cardiac hypertrophy. *The journal of cell biology.* 2002;159:1019-28
 20. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang Y, Wilson DW, Vergona R, Sullivan ME, Dole W, Rutledge JC. Angiotensin II is associated with activation of NF- κ B mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiology genomics.* 2002;11:21-30.
 21. Yamakuni T, Aoki K, Nakatani K, Kondo N, Oku H, Ishiguro K, Ohizumi Y. Garcinone B reduces prostaglandin E2 release and NF-kappaB-mediated transcription in C6 rat glioma cells. *Neuroscience letters.* 2006; 394:206-10.