

## Effect of Extract From Pericarp of Mangosteen (*Garcinia Mangostana Linn*) as Antioxidant in Rats Models of Atherosclerosis

Muhammad Dicky Hafisalevi\*, Meddy Setiawan\*, Djanggan Sargowo

**Backgrounds:** Atherosclerosis defined by accumulation of *Low density Lipoprotein* (LDL) and inflammatory cells in tunica intima triggered by oxidative stress. Oxidative stress increase the level of *Malondialdehyd* (MDA) which its activity inhibited by *superoksida dismutase* (SOD) as endogenous antioxidant. Extract from pericaps of mangosteen has antioxidants activity that can inhibit the release of free radicals through reactive oxygen species (ROS) are characterized by increased levels of SOD and decrease levels of MDA rats serum.

**Objectives:** aim of this research is to evaluate effect of extract from pericarp of mangosteen (*Garciniana mangostana Linn*) as antioxidants in rats models of atherosclerosis.

**Methods:** The subjects of the research were 30 white rats (*Rattus novergicus Strain wistar*), divided into 5 groups (negative control, positive control, administration of extract from pericarp of mangosteen 200, 400, and 800 mg/kg, p.o for 90 days) employing True Experimental with *The Post Test Only Control Group Design*. The parameters used in this study is the SOD and MDA are read using spectrophotometry and analyzed by test of ANOVA, BNT 1% test, using correlation and regression test.

**Results and discussion:** Based on the statistic analysis, the value of MDA is MDA ( $r = -0,809$ ;  $\text{Sig} = 0,000 < 0,01$  and  $R^2 = 0,655$ ) and SOD ( $r = 0,565$ ;  $\text{Sig} = 0,000 < 0,01$  and  $R^2 = 0,391$ ). Whereas oral administration (800mg/kg) dose of extract from pericarp of mangosteen has a good result by increasing the level of SOD and decreasing the level of MDA.

**Conclusion:** this research suggests that extract from pericarp of mangosteen may be potent antioxidant.

(J Kardiol Indones. 2012;33:75-80)

**Keywords:** atherosclerosis, mangosteen, oxidative stress, antioxidant, SOD, MDA.

\*Faculty of medicine, University of Muhammadiyah Malang.

\*\*Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Saiful Anwar Hospital, Malang.

## Pengaruh Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana Linn*) Sebagai Antioksidan Terhadap Tikus Model Aterosklerotik

Muhammad Dicky Hafisalevi\*, Meddy Setiawan\*, Djanggan Sargowo\*\*

**Latar belakang :** Aterosklerosis digambarkan dengan akumulasi dari *Low density Lipoprotein* (LDL) dan sel inflamasi dalam tunika intima yang dipicu oleh *stres oksidatif*. *Stres oksidatif* meningkatkan kadar *Malondialdehid* (MDA) yang aktivitasnya dapat diredam oleh *superoksida dismutase* (SOD) yang merupakan antioksidan endogen dalam tubuh. Ekstrak kulit buah manggis memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menghambat pelepasan radikal bebas melalui *Reactive oxygen Species* (ROS) yang ditandai dengan meningkatnya kadar SOD dan menurunnya kadar MDA serum plasma tikus.

**Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi peran ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) terhadap tikus model aterosklerosis sebagai antioksidan.

**Metode:** Subyek penelitian yang digunakan adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus Strain wistar*) yang dibagi menjadi 5 kelompok (kontrol negatif, kontrol positif, diberi ekstrak kulit manggis 200, 400, dan 800 mg/kg p.o selama 90 hari) yang menggunakan metode eksperimental murni dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design*. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah SOD dan MDA yang dibaca dengan menggunakan spektrofotometri dan dianalisis dengan uji ANOVA, uji BNT1%, uji korelasi dan uji regresi.

**Hasil dan diskusi:** Berdasarkan analisa statistika didapatkan nilai MDA ( $r = -0,809$ ;  $\text{Sig} = 0,000 < 0,01$  dan  $R^2 = 0,655$ ) dan SOD ( $r = 0,565$ ;  $\text{Sig} = 0,000 < 0,01$  dan  $R^2 = 0,391$ ). Pemberian oral (800 mg/kg) ekstrak kulit manggis memiliki hasil terbaik dalam meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis merupakan antioksidan yang poten.

(J Kardiol Indones. 2012;33:75-80)

**Kata kunci:** Aterosklerosis, ekstrak kulit manggis, stres oksidatif, antioksidan, SOD, MDA.

Aterosklerosis digambarkan dengan akumulasi dari *Low density Lipoprotein* (LDL) dan sel inflamasi dalam pembuluh darah. LDL dimodifikasi oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) (seperti *superoxide*, *hidrogen peroksida* ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), *hydroxyl*, dan radikal

*peroxynitrite*) yang dihasilkan di jaringan vaskular. LDL yang teroksidasi menstimulasi sel endotel untuk memproduksi molekul adhesi dan mediator pro-inflamasi. Molekul pro-inflamasi ini menyebabkan monosit dan limfosit bermigrasi ke subendotel dari dinding pembuluh darah. Ekspresi pada permukaan sel seperti *Lectin-like Oxidized LDL receptor 1* (LOX-1) juga diinduksi oleh mediator inflamasi dan LDL teroksidasi<sup>1</sup>. Keadaan ini dapat memicu munculnya stres oksidatif yang juga dapat timbul sebagai hasil dari ketidakseimbangan antara penghancuran dan produksi

### Alamat Korespondensi:

Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, SpPD, SpJP(K). Bagian Kardiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang/Saiful Anwar Malang. E-mail: djanggan@yahoo.com

dari ROS seperti peroksidasi lipid, anion superoksida, peroksida hidrogen, dan peroksinitrit. Stres oksidatif yang terjadi ditandai dengan *Lipid Peroxidation Potential* (LPP) didalam jaringan yang dapat diukur dengan *malondialdehyde* (MDA)<sup>2</sup>. Stres oksidatif ini nantinya dapat diredam oleh *Superoksida Dismutase* (SOD) yang merupakan antioksidan endogenus yang memiliki peran penting dalam sistem pertahanan tubuh, terutama terhadap aktivitas ROS. Beberapa studi menyatakan bahwa pembentukan ROS dapat dihambat oleh antioksidan<sup>3</sup>. Berdasarkan penelitian lebih dari 200 *xanthone* diketahui ditemukan pada buah-buahan dan 40 *xanthone* ditemukan dalam buah manggis dan paling banyak ditemukan pada cangkang buah manggis, yaitu zat yang terbentuk dari isolasi kulit buah manggis yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan<sup>4,5</sup>. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa *xanthone* dari kulit manggis menghambat aktivitas ROS intraselular<sup>5</sup>. Berdasar kajian dan kandungan yang terdapat dalam kulit manggis maka peneliti ingin membuktikan apakah pemberian *xanthone* dalam ekstrak kulit manggis berperan sebagai antioksidan pada model tikus putih (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) jantan model aterosklerotik

## Metode dan Sampel

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *the posttest only control group* yang membuktikan pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) sebagai antioksidan terhadap peningkatan kadar SOD dan penurunan kadar MDA serum plasmatikus putih (*Rattus novergicus strain wistar*) jantan model aterosklerotik. Subjek dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus Novergicus strain wistar*) jantan sehat dengan rentang umur 2-3 bulan dan berat badan 180-200 gram sebanyak 30 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok 1 (K-) adalah kelompok tikus yang diberi pakan standar dan tanpa pemberian ekstrak kulit manggis selama 90 hari. Kelompok 2 (K+) adalah kelompok tikus yang diberi diet aterosklerotik selama 90 hari tanpa pemberian ekstrak kulit manggis. Kelompok 3 (M1) adalah kelompok tikus yang diberi diet aterosklerotik selama 90 hari dan pemberian ekstrak kulit manggis dosis 200 mg/kgBB tikus/hari selama 90 hari. Kelompok 4 (M2) adalah kelompok tikus yang diberi diet aterosklerotik selama 90 hari dan pemberian ekstrak kulit manggis

dosis 400 mg/kgBB tikus/hari selama 90 hari. Serta kelompok 5 (M3) adalah kelompok tikus yang diberi diet aterosklerotik selama 90 hari dan pemberian ekstrak kulit manggis dosis 800 mg/kgBB tikus/hari selama 90 hari. Setelah hari ke 90 serum darah tikus di ambil dari ventrikel kiri untuk diperiksa kadar MDA yang diukur menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 352nm dan kadar SOD yang diukur menggunakan spektrofotometri dengan panjang gelombang 580 nm.

## Hasil dan Pembahasan

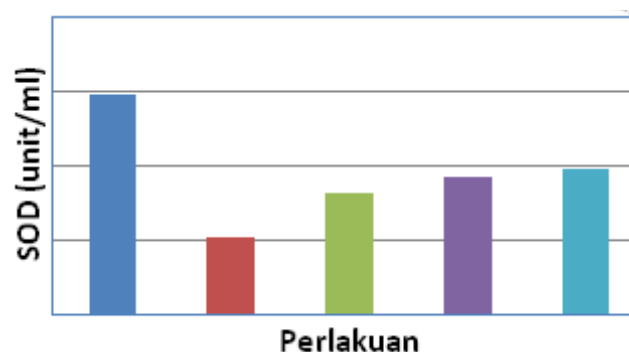
### Hasil Pemeriksaan Kadar SOD

Berdasarkan uji statistik One Way Anova didapatkan nilai sig = 0,000 lebih kecil daripada p (0,01) yang berarti terdapat pengaruh yang sangat bermakna perlakuan dosis manggis terhadap nilai SOD serum.

Berdasarkan tabel uji korelasi antara perlakuan dan SOD serum menunjukkan bahwa nilai sig (2-tailed) = 0,004 < p (0,01) yang berarti terdapat korelasi yang berbanding lurus sangat bermakna yang berarti kenaikan dosis manggis menyebabkan kenaikan nilai SOD serum. Hal ini ditunjukkan dengan nilai pearson correlation = 0,565

Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang signifikan ( $R^2 = 0,391$ ; Sig = 0,000 < 0,01) antar kelompok. Besar pengaruh dosis ekstrak kulit manggis terhadap kadar SOD plasmatikus ( $R^2 \times 100$ ) = 39,1% dan ekstrak kulit manggis meningkatkan kadar SOD plasma sesuai dengan persamaan  $Y = 25,279 + 0,021(X)$ . (Gambar 1)

Berdasarkan tabel rerata diatas diketahui bahwa pada kelompok K (-) yang merupakan kelompok



Gambar 1 Grafik Rerata Kadar SOD pada Berbagai Kelompok

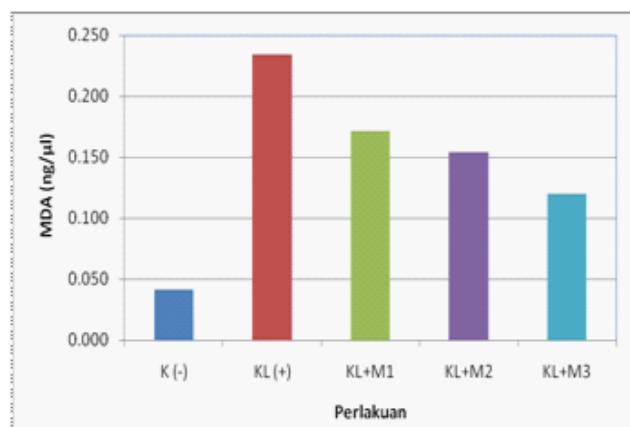
kontrol negatif yang diberi pakan dan minuman standard memiliki kadar SOD yang cukup tinggi pada serum plasmanya sedangkan pada kelompok KL(+) yang diberi diet aterosklerosis tanpa diberi ekstrak kulit manggis mempunyai kadar SOD yang sangat rendah namun pada kelompok KL+M1, KL+M2, KL+M3 yang merupakan kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit manggis dengan dosis 200, 400, 800 per oral terjadi peningkatan kadar SOD dibandingkan dengan kelompok KL(+). Peningkatan kadar SOD ini semakin baik pada dosis 800 mg/kg dosis ekstrak kulit manggis, namun peningkatan ini belum mencapai kadar SOD normal sesuai kontrol negatif.

### Hasil Pemeriksaan kadar MDA

Berdasarkan uji statistik One Way Anova didapatkan nilai sig sig = 0,000 lebih kecil daripada p (0,01) yang berarti terdapat pengaruh yang sangat bermakna perlakuan dosis manggis terhadap nilai SOD serum.

Berdasarkan tabel uji korelasi antara perlakuan dan MDA serum menunjukkan bahwa nilai sig (2-tailed) = 0,000 < p (0,01) yang berarti terdapat korelasi yang berbanding terbalik sangat bermakna yang berarti kenaikan dosis manggis menyebabkan penurunan nilai MDA serum. Hal ini ditunjukkan dengan nilai pearson correlation = -0,809

Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang signifikan ( $R^2 = 0,655$ ; Sig = 0,000 < 0,01) antar kelompok. Besar pengaruh dosis ekstrak kulit manggis terhadap kadar MDA plasmatikus ( $R^2 \times 100$ ) = 66,5% dan ekstrak kulit manggis meningkatkan kadar MDA plasma sesuai dengan persamaan  $Y = 0,216 + 0,0001(X)$ . (Gambar 2)



Gambar 2 Grafik Rerata Kadar MDA pada Berbagai Kelompok

Berdasarkan tabel rerata diatas diketahui bahwa pada kelompok K (-) yang merupakan kelompok kontrol negatif yang diberi pakan dan minuman standard memiliki kadar MDA yang rendah pada serum plasmanya sedangkan pada kelompok KL(+) yang diberi diet aterosklerosis tanpa diberi ekstrak kulit manggis mempunyai kadar MDA yang sangat tinggi namun pada kelompok KL+M1, KL+M2, KL+M3 yang merupakan kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit manggis dengan dosis 200, 400, 800 per oral terjadi penurunan kadar MDA dibandingkan dengan kelompok KL(+). Penurunan kadar MDA ini semakin baik pada dosis 800 mg/kg dosis ekstrak kulit manggis, namun peningkatan ini belum mencapai kadar MDA normal sesuai kontrol negatif.

### Diskusi

Manggis adalah buah tropis dari Asia Tenggara yang diketahui menghasilkan *xanthone*, yaitu zat yang terbentuk dari isolasi kulit buah manggis, yang memiliki aktivitas anti inflamasi dan anti oksidan<sup>6,7</sup>. Mongkarndi et al. (2004) menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis secara signifikan mengurangi produksi ROS intraseluler yang diukur dengan menggunakan *2,7-dichlorofluorescein diacetate* (DCFH-DA) dalam sel SKRBR<sup>5,8</sup>. Dalam suatu studi yang hampir sama, Garcia et al. (2005) mempelajari beberapa kapasitas antioksidan beberapa buah buahan dan sayur sayuran dari filipina dengan pengukuran *lipoperoxidation* (sistem asam linoleat) dan *radikal hidroksil* (HO<sup>-</sup>) *scavenging* (metode deoxiribosa) didapatkan ekstrak kulit manggis memiliki salah satu aktivitas antioksidan tertinggi<sup>5,9</sup>. Aktivitas antioksidan dari *xanthone* hasil isolasi dari ekstrak kulit manggis juga telah ditunjukkan dengan menggunakan metode *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH) *radical scavenging activity*<sup>10,11,12,13,14</sup>, ferric thiocyanate method<sup>15,16</sup>, dan menggunakan *2,20-azino-bis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid* (ABTS) assay<sup>14</sup>. Pemberian diet aterosklerotik pada penelitian ini dapat menyebabkan keadaan dislipidemia pada hewan coba yang ditandai dengan meningkatnya kadar LDL, kolestrol total serta menurunnya kadar HDL. Dislipidemia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya aterosklerosis. Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma.

Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, serta penurunan HDL<sup>(mansoer)</sup>. Kolesterol yang berlebihan dalam darah akan mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah. Selanjutnya, LDL akan menembus dinding pembuluh darah melalui lapisan sel endotel, masuk ke lapisan dinding pembuluh darah yang lebih dalam yaitu intima. Makin kecil ukuran LDL atau makin tinggi kepadatannya makin mudah pula LDL tersebut menyusup ke dalam intima. LDL yang telah menyusup ke dalam intima akan mengalami oksidasi tahap pertama sehingga terbentuk LDL yang teroksidasi. LDL-teroksidasi akan memicu terbentuknya zat yang dapat melekatkan dan menarik monosit menembus lapisan endotel dan masuk ke dalam intima. Di samping itu LDL-teroksidasi juga menghasilkan zat yang dapat mengubah monosit yang telah masuk ke dalam intima menjadi makrofag. Sementara itu LDL-teroksidasi akan mengalami oksidasi tahap kedua menjadi LDL yang teroksidasi sempurna yang dapat mengubah makrofag menjadi sel busa. Sel busa yang terbentuk akan saling berikatan membentuk gumpalan yang makin lama makin besar sehingga membentuk benjolan yang mengakibatkan penyempitan lumen pembuluh darah<sup>(giantini)</sup>. Patogenesis aterosklerosis pada disfungsi endotel yang disebabkan ox-LDL adalah melalui aktivasi *lectin-like ox-LDL receptor* (LOX-1)<sup>1</sup>. LOX-1 adalah reseptor ox-LDL pada sel endotel. Ox-LDL akan terikat pada LOX-1 untuk masuk ke dalam sel dan menginduksi pembentukan ROS. Pembentukan ROS yang berlebihan mampu memicu munculnya *malondialdehid* (MDA) sebagai hasil dari peroksidasi lipid. Antioksidan endogen salah satunya SOD akan berespon terhadap munculnya MDA. Jumlah yang tidak seimbang antara MDA dan SOD ini dapat meningkatkan kadar radikal bebas yang memperburuk keadaan aterosclerosis yang terjadi.

Pemahaman mengenai peran radikal bebas pada patogenesis aterosklerosis menjadikan radikal bebas sebagai target terapi awal pada penyakit ini, baik pencegahan maupun tingkat terapi. Target pencegahan aterosklerosis ini adalah dengan menghambat munculnya ROS dan proses oksidatif dengan meningkatkan kadar antioksidan eksogen dari ekstrak kulit manggis yang memiliki kadar antioksidan tinggi sehingga mampu menghambat pembentukan radikal bebas yang ikut berperan terhadap proses patogenesis aterosklerotik.

## Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar SOD serum tikus model aterosklerosis.
2. Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dengan dosis oral 800 mg/hari memiliki efek antioksidan paling baik dalam meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA serum darah tikus jika di bandingkan dengan dosis oral 200 mg/hari ataupun 400 mg/hari.

## Daftar Pustaka

1. Vohra, R.S., Murphy, J.E., Walker, J.H., Ponnambalam, S., Homer-Vanniasinkam, S. 2006. The LOX-1 scavenger receptor and atherosclerotic plaque rupture. *FASEB J.* 21: 743-7.
2. Ginting, Almaycano, 2008. Efektivitas Proteksi Asam Askorbat Terhadap Peroksidasi Lipid Pada Mencit (*Mus musculus L*) yang di Papar Plumbum Secara Intrapritoneal, Tesis, Universitas Sumatra Utara, Medan.
3. Winarsih, Henry, 2007, Antioksidan Alami & Radikal Bebas, Kanisius, Yogyakarta.
4. Huang, Y.L., Chen, C.C., Chen, Y.J., Huang, R.L., Shieh, B.J. 2001. Threexanthones and benzophenone from *Garcinia mangostana*. *J Nat Prod.* 64: 903-906.
5. Pedraza-Chaverri, J., Cardenas-Rodriguez, N., Orozco-Ibarra, M., Perez-Rojas, J. 2008. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol.* 46: 3227-3239.
6. Chen, G-L., Yang, L-L., Wang, C-C. 2007. Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia mangostana*. *Food Chem Toxicol.* 46: 688-693.
7. Jung, H.A., Su, B.N., Keller, W.J., Mehta, R.G., Kinghorn, D. 2006. Antioxidant Xanthones from pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric Food Chem.* 54: 2077-2082.
8. Moongkarndi., Kosem, N., Kaslunga, S., Luaratana, O., Pongpan., Neungton, N., 2004<sup>a</sup>. Antiproliferatif, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J. Ethnopharmacol.* 90, 161-166.
9. Garcia, V.V., Magpantay, T.O., Escobin, L.D., 2005. Antioxidant potential of selected Philippine vegetables and fruits. *Philipp. Agr. Sci.* 88, 78-83.
10. Yoshikawa, M., Harada, E., Miki, A., Tsukamoto, K., Si Qian, L., Yamahara, J., Murakami, N., 1994. Antioxidant constituents from the fruit hulls of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) originating in Vietnam. *Yakugaku Zasshi* 114, 129-133.
11. Leong, L., Shui, G., 2002. An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chem.* 76, 69-75.

12. Weecharangsan, W., Opanasopit, P., Sukma, M., Ngawhirunpat, T., Sotaphun, U., Siripong, P., 2006. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Med. Princ. Pract.* 15, 281–287.
13. Chomnawang, M.T., Surassmo, S., Nukoolkarn, V.S., Gritsanapan, W., 2007. Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. *Fitoterapia* 78, 401–408.
14. Haruenkit, R., Poovarodom, S., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Sajewicz, M., Kowalska, T., Delgado, E., Rocha, N.E., Gallegos, J.A., Trakhtenberg, S., Gorinstein, S., 2007. Comparative study of health properties and nutritional value of durian, mangosteen and snake fruit: Experiments in vitro and in vivo. *J. Agric. Food Chem.* 55, 5842–5849.
15. Yoshikawa, M., Harada, E., Miki, A., Tsukamoto, K., Si Qian, L., Yamahara, J., Murakami, N., 1994. Antioxidant constituents from the fruit hulls of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) originating in Vietnam. *Yakugaku Zasshi* 114, 129–133.
16. Fan, C., Su, J., 1997. Antioxidative mechanism of isolated components from methanol extract of fruit hulls of *G. Mangostana* L.. *J. Chinese Agr. Chem. Soc.*
17. Mansjoer Arief, Triyanti Kuspi, Savitri Rakhmi, Ika Wahyu, Setiowulan Wiwik. 2001, **Kapita Selekta Kedokteran, Dislipidemia**, Media Aesculapius FKUI: Jakarta.
18. Giantini Astuti, 2003, Analisis Parameter Laboratorium Faktor Stroke Iskemik di Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo [online], cited November 17 2010 available from: <http://digilib.litbang.depkes.go.id>.