

Effect of Extract from Pericarp of Mangosteen (*Garcinia Mangostana* Linn) as Anti-Inflammatory Agent in Rat Models with Atherosclerosis

Salva Reverentia Yurista¹, Fathiyah Safithri¹, Djoni Djunaedi², Djanggan Sargowo³

Background. Atherosclerosis is an inflammatory disease characterized by intense immunological activity, which immune responses participate in every phase of atherosclerosis. On fundamental importance in atherogenesis is nuclear factor- κ B (NF- κ B) that regulates activation of adhesion molecules (ICAM-1) and secretion of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF- α) interleukin-1 (IL-1), and interleukin-6 (IL-6).

Aims. The extract from pericarp of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) were carried out to investigate for anti-inflammatory activity in rat models with atherosclerosis.

Methods. The subjects of the study were 30 albino rats of (*Rattus novergicus* Strain wistar), divided into 5 groups with six rats in each group. Group I comprises normal healthy rats remains untreated for 90 days; Group II comprises of high cholesterol diet induced atherosclerotic rats for 90 days; Group III, IV, and V comprise of high cholesterol diet induced atherosclerosis and were administered extract from pericarp of mangosteen orally (200mg/kg; 400 mg/kg, 800 mg/kg) daily for 90 days. After 90 days treatment, rats were decapitated and blood was sample collected from the aorta for determination level of TNF- α and IL-1 by ELISA. Aorta was taken to observe the expression of NF- κ B, ICAM-1, and IL-6 using immunohistochemical techniques.

Results. Oral administration (800 mg/kg) of the extract from pericarp of mangosteen significantly decreased the level of TNF- α , and IL-1 and also reduced the expression of NF- κ B, ICAM-1, and IL-6.

Conclusion. These results suggest that the extract from pericarp of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) possess anti-inflammatory actions by reducing level of TNF- α , IL-1, and also reduce the expression of NF- κ B, ICAM-1, and IL-6 that prevent the development of atherosclerosis.

¹ Department of Pharmacology,
Faculty of Medicine University of
Muhammadiyah Malang

² Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine University of
Muhammadiyah Malang

³ Department of Cardiology and
Vacular Medicine, Faculty of Medi-
cine Brawijaya University, dr. Saiful
Anwar Hospital, Malang

(J Kardiologi Indones. 2012;33:4-9)

Keywords: Atherosclerosis, *Garcinia mangostana* Linn, anti-inflammatory, TNF- α , IL-1, IL-6, NF- κ B, ICAM-1

Efek Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* Linn) sebagai Anti Inflamasi pada Tikus Model Aterosklerotik

Salva Reverentia Yurista¹, Fathiyah Safithri¹, Djoni Djunaedi², Djanggan Sargowo³

Latar belakang. Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi yang ditandai dengan peningkatan aktivitas imunologis, dimana respon imun berperan pada setiap fase aterosklerosis. Hal terpenting pada aterogenesis adalah *nuclear factor-κB* (NF-κB) yang meregulasi aktivasi molekul adhesi (ICAM-1) dan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF-α) *interleukin-1* (IL-1), dan *interleukin-6* (IL-6).

Tujuan. Membuktikan aktivitas anti inflamasi dari ekstrak kulit manggis pada tikus model aterosklerotik.

Metode. Sampel penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus novergicus Strain wistar*), dibagi dalam 5 kelompok dengan enam tikus di masing-masing kelompok. Kelompok I merupakan kelompok normal; Kelompok II merupakan kelompok tikus yang diberi diet aterosklerotik selama 90 hari; kelompok III, IV, dan V merupakan kelompok perlakuan tikus yang diberi diet aterosklerotik dan ekstrak kulit manggis per oral (200mg/kg; 400 mg/kg, 800 mg/kg) selama 90 hari. Setelah 90 hari perlakuan, dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar TNF-α dan IL-1 menggunakan metoda Elisa. Pengambilan jaringan aorta juga dilakukan untuk mengamati ekspresi NF-kB, ICAM-1, dan IL-6 menggunakan teknik immunohistokimia.

Hasil. Pemberian ekstrak kulit manggis (800 mg/kg) signifikan menurunkan kadar TNF-α, dan IL-1, serta menurunkan ekspresi NF-kB, ICAM-1, dan IL-6.

Kesimpulan. Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) memiliki aktivitas anti inflamasi dengan menurunkan kadar TNF-α dan IL-1, serta menurunkan ekspresi NF-kB, ICAM-1, and IL-6 yang mencegah perkembangan aterosklerosis.

(J Kardiol Indones. 2012;33:4-9)

Kata kunci: Atherosclerosis, *Garcinia mangostana* Linn, anti inflamasi, TNF-α, IL-1, IL-6, NF-kB, ICAM-1

Penyakit jantung koroner (PJK) telah menjadi penyebab utama kematian dewasa ini. Badan Kesehatan Dunia (WHO) mencatat lebih dari 117 juta orang meninggal akibat PJK di seluruh dunia

pada tahun 2002. Angka ini diperkirakan bertambah 11 juta orang pada tahun 2020. Di Indonesia, kasus PJK semakin sering ditemukan karena pesatnya perubahan gaya hidup. Hasil survey kesehatan nasional tahun 2001 menunjukkan tiga dari 1.000 penduduk Indonesia menderita PJK.¹

Aterosklerosis pembuluh darah koroner merupakan penyebab penyakit jantung koroner (PJK) yang ditandai penimbunan lipid dan jaringan fibrosa dalam arteri koronaria, sehingga secara progresif

Alamat Korespondensi:

Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K), FIHA, FACC, FCAPC, FESC, FASCC. Email: djanggan@yahoo.com

mempersempit lumen pembuluh darah dan disertai dengan terjadinya disfungsi endotel. Bila lumen menyempit maka resistensi terhadap aliran darah akan meningkat dan membahayakan aliran darah miokardium.^{2,3}

Patogenesis aterosklerosis merupakan suatu proses interaksi yang kompleks dan hingga saat ini masih belum dimengerti sepenuhnya, namun terdapat empat konsep patogenesis aterosklerosis yaitu infiltrasi lipid subendotel, kerusakan endotel, radikal bebas, dan inflamasi yang berkesinambungan dan akhirnya dapat menyebabkan pembentukan plak. Disfungsi endotel terjadi sebelum plak aterosklerosis terbentuk.⁴

Penelitian terdahulu telah menyebutkan bahwa inflamasi memainkan peranan yang utama pada *coronary artery disease* sebagai manifestasi dari aterosklerosis.⁵ Sel imun memiliki peranan pada setiap fase aterosklerosis.^{6,7} Retensi LDL merupakan penyebab utama cedera yang kemudian berlanjut sebagai disfungsi endotel arteri yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas terhadap monosit dan lipid darah. Selanjutnya terjadi pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang pada akhirnya akan semakin menginduksi inflamasi.^{8,9}

Dislipidemiaterbukti juga mengganggu fungsi endotel dengan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Apabila terjadi dislipidemia kronis, lipoprotein akan tertimbun dalam lapisan subendotel pada tempat yang mengalami defek reseptor LDL, disfungsi endotel, dan *shear stress* tinggi.^{10,11} Paparan radikal bebas terhadap LDL menyebabkan terjadinya LDL yang teroksidasi yang dapat mempercepat timbulnya plak ateromatosa.¹²

LDL yang teroksidasi menyebabkan aktivasi endotel yang akan merangsang ekspresi molekul adhesi yang memungkinkan otot pembuluh darah berproliferasi.^{13,14} Oxidized LDL akan ditangkap oleh reseptor *scavenger* yang sebagian besar terdapat di makrofag yang selanjutnya akan mengaktivasi makrofag.¹⁵ Aktivasi makrofag menyebabkan sekresi IL-1 dan TNF- α sebagai sitokin pro-inflamasi utama yang menginduksi sintesa dan ekspresi molekul adhesi ICAM-1.¹⁶

Dewasa ini penelitian tentang inflamasi sebagai target terapi aterosklerosis sedang banyak dikembangkan. Target potensial dalam pencegahan aterosklerosis adalah dengan menghambat aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) yang mengatur regulasi gen inflamasi.^{2,17} Salah satu yang diteliti adalah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn). Kulit buah manggis dari hasil suatu penelitian diketahui mengandung 50 *xanthone* dari sekitar 200 *xanthone* di alam, yaitu zat yang terbentuk dari isolasi kulit buah manggis yang memiliki aktivitas anti inflamasi.^{18,19}

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa *xanthone* dari manggis menghambat aktivitas ROS intraselular.¹⁹ Inhibisi aktivitas ROS intraselular diduga akan menginhibisi aktivitas I κ B kinase (IKK) yang merupakan enzim yang memfosforilasi ikatan I κ B dengan NF- κ B, yang akan mengaktifkan NF- κ B untuk translokasi ke dalam nukleus dan meregulasi mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6.^{20,21}

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah *xanthone* yang terkandung dalam ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dapat menurunkan kadar TNF- α dan IL-1, serta menurunkan ekspresi IL-6, ICAM-1 dan NF- κ B (marker inflamasi) yang pada akhirnya dapat bekerja sebagai anti inflamasi dan mencegah terjadinya aterosklerosis melalui jalur inflamasi.

Metode

Jumlah sampel keseluruhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus. 30 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok dan tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Pada penelitian ini terdapat 5 kelompok perlakuan yaitu satu kelompok kontrol negatif (normal), satu kelompok kontrol positif (aterosklerotik), dan tiga kelompok perlakuan (tikus yang diberi ekstrak kulit manggis dosis 200 mg/kgBB tikus/hari, 400 mg/kgBB tikus/hari dan 800 mg/kgBB tikus/hari. Tikus diberi perlakuan selama 90



Gambar 1. Buah Manggis
(Dwek, 2003)

Gambar 2. Tikus percobaan *strain wistar*

hari penuh dengan pemberian ekstrak kulit manggis per sonde bersamaan dengan perlakuan diet.

Setelah 90 hari perlakuan, dilakukan proses pembedahan tikus untuk pengambilan sampel darah dan pembuatan sediaan parafin blok jaringan aorta tikus. Darah digunakan untuk memeriksa kadar protein pro-inflamasi IL-1 dan TNF- α dengan menggunakan metode ELISA. Sediaan parafin blok digunakan untuk mengamati ekspresi IL-6, ICAM-1, dan NF- κ B dengan teknik immunohistokimia.

Kemudian dilakukan pengumpulan data dan dilakukan analisis data menggunakan ANOVA, uji Tukey, uji korelasi, dan uji regresi linier.

Hasil

Hasil Pemeriksaan Kadar IL-1

Tabel 1. Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis manggis terhadap rerata kadar IL-1 (pg/ml)

Perlakuan	Rerata $\pm$ SD
Kontrol (-)	0.220 $\pm$ 0.020
Kontrol (+)	0.718 $\pm$ 0.086
M1 (200 mg/kg)	0.503 $\pm$ 0.042
M2 (400 mg/kg)	0.402 $\pm$ 0.049
M3 (800 mg/kg)	0.240 $\pm$ 0.034

Uji ANOVA menunjukkan nilai sig = 0,000. Uji Tukey menunjukkan nilai sig (*2-tailed*) = 0,000 < p (0,01). Nilai *pearson correlation* = -0,929. Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang sangat signifikan (R^2 = 0,863; Sig= 0,000 < 0,01) antar kelompok perlakuan.

Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α

Tabel 2. Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis manggis terhadap rerata kadar IL-1 (pg/ml)

Perlakuan	Rerata $\pm$ SD
Kontrol (-)	0.122 $\pm$ 0.083
Kontrol (+)	0.378 $\pm$ 0.109
M1 (200 mg/kg)	0.206 $\pm$ 0.031
M2 (400 mg/kg)	0.145 $\pm$ 0.029
M3 (800 mg/kg)	0.131 $\pm$ 0.029

Uji ANOVA menunjukkan nilai sig = 0,000. Uji Tukey menunjukkan nilai sig (*2-tailed*) = 0,000 < p (0,01). Nilai *pearson correlation* = -0,829. Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang sangat signifikan (R^2 = 0,687; Sig= 0,000 < 0,01) antar kelompok perlakuan.

Hasil Pengamatan Ekspresi IL-6

Tabel 3. Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis manggis terhadap rerata ekspresi IL-6 (sel/lp)

Perlakuan	Rerata $\pm$ SD
Kontrol (-)	13.667 $\pm$ 3.011
Kontrol (+)	62.000 $\pm$ 3.633
M1 (200mg/kg)	51.000 $\pm$ 5.060
M2 (400 mg/kg)	37.833 $\pm$ 3.817
M3 (800 mg/kg)	23.000 $\pm$ 2.608

Uji ANOVA menunjukkan nilai sig = 0,000. Uji Tukey menunjukkan nilai sig (*2-tailed*) = 0,000 < p (0,01). Nilai *pearson correlation* = -0,963. Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang sangat signifikan (R^2 = 0,928; Sig= 0,000 < 0,01) antar kelompok perlakuan.

Hasil Pengamatan Ekspresi ICAM-1

Tabel 4. Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis manggis terhadap rerata ekspresi ICAM-1 (sel/lp)

Perlakuan	Rerata $\pm$ SD
Kontrol (-)	20.167 $\pm$ 2.927
Kontrol (+)	82.667 $\pm$ 5.046
M1	62.000 $\pm$ 3.633
M2	51.000 $\pm$ 5.060
M3	37.833 $\pm$ 3.817

Uji ANOVA menunjukkan nilai sig = 0,000. Uji Tukey menunjukkan nilai sig (*2-tailed*) = 0,000 < p (0,01). Nilai

pearson correlation = -0,932. Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang sangat signifikan ($R^2 = 0,868$; $\text{Sig} = 0,000 < 0,01$) antar kelompok perlakuan.

Hasil Pengamatan Ekspresi NF- κ B

Tabel 5. Pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis manggis terhadap rerata ekspresi NF- κ B (sel/lp)

Perlakuan	Rerata $\pm$ SD
Kontrol (-)	25.667 $\pm$ 4.033
Kontrol (+)	71.833 $\pm$ 5.845
M1	61.833 $\pm$ 3.545
M2	52.833 $\pm$ 3.869
M3	36.333 $\pm$ 5.164

Uji ANOVA menunjukkan nilai $\text{sig} = 0,000$. Uji Tukey menunjukkan nilai sig (*2-tailed*) = $0,000 < p$ ($0,01$). Nilai *pearson correlation* = -0,949. Berdasarkan uji regresi terlihat ada pengaruh yang sangat signifikan ($R^2 = 0,901$; $\text{Sig} = 0,000 < 0,01$) antar kelompok perlakuan.

Diskusi

Pemahaman mengenai peran inflamasi pada patogenesis aterosklerosis menjadikan inflamasi sebagai target terapi pada penyakit ini, baik pencegahan maupun tingkat terapi. Target potensial dalam pencegahan aterosklerosis adalah dengan menghambat *central signalling* pada inflamasi melalui inhibisi aktivasi NF- κ B. Target jalur transkripsi NF- κ B untuk penyakit kronis seperti aterosklerosis merupakan strategi yang paling menjanjikan untuk menghambat inflamasi pada aterosklerosis.^{2,12} Salah satu mekanisme penghambatan aktivasi NF- κ B adalah dengan menggunakan antioksidan.²²

Antioksidan alami banyak ditemui pada alam, salah satunya pada manggis. Manggis memiliki kandungan zat aktif xanthones yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan alami.^{18,19} Kandungan xanthone tertinggi terdapat pada kulit manggis.²³ Xanthone adalah zat aktif yang merupakan antioksidan alami yang terdapat di alam. Kulit buah manggis dari hasil suatu penelitian diketahui mengandung 50 xanthone dari sekitar 200 xanthone di alam, yang terbentuk dari isolasi kulit buah manggis yang memiliki aktivitas anti oksidan dan anti inflamasi.^{18,19}

Xanthone pada kulit manggis pada beberapa studi dilaporkan memiliki efek biologis sebagai anti inflamasi,

anti oksidan, dan kardioprotektif. α -mangostin dan γ -mangostin adalah kandungan terbanyak xanthone pada kulit manggis. Efek anti inflamasi yang ada pada kulit buah manggis ini, diduga kuat melalui sebuah protein yang dapat menginduksi gen yang merangsang inflamasi yaitu *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). NF- κ B adalah faktor yang menginduksi transkripsi gen dan peka terhadap respon stres oksidatif.

Nakatani et al. (2004) menunjukkan bahwa γ mangostin menghambat aktivitas inhibitor- κ B kinase dan menurunkan LPS yang menginduksi gen inflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MCP, TLR-2). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa α -mangostin dan γ -mangostin dapat menghambat degradasi dari I κ B dan aktivasi NF- κ B. Mangostin memiliki efek yang potensial yang dapat diserap dalam sirkulasi dan dapat mencegah terjadinya inflamasi.²⁴ Manggis juga terbukti menurunkan aktivitas *reactive oxygen species* (ROS) intraselular.¹⁹

Dengan adanya mekanisme tersebut diatas diharapkan xanthone pada ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dapat menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga tidak ada ubiquitinasi dan degradasi kompleks NF- κ B dan I κ B di sitoplasma. Akibatnya, tidak akan terjadi translokasi NF- κ B ke dalam nukleus dan tidak terjadi transkripsi dan translasi protein pro-inflamasi. Hal ini dibuktikan dengan efek ekstrak kulit manggis dalam menurunkan kadar TNF- α dan IL-1, serta menurunkan ekspresi IL-6, ICAM-1 dan NF- κ B tikus putih (*Rattus norvegicus* strain wistar) jantan aterosklerotik.

Analisis data menunjukkan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dapat menurunkan kadar IL-1 dan TNF- α , serta menurunkan ekspresi IL-6, ICAM-1, dan NF- κ B secara signifikan, walaupun tidak didapatkan penurunan 100%. Hal ini diduga karena adanya peran dari sitokin anti-inflamasi yang mempengaruhi proses aterosklerosis sebagai upaya mempertahankan kondisi homeostasis. Proses mencapai keseimbangan ini merupakan mekanisme normal guna menghambat perkembangan dari plak. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi akan memperburuk proses kearah aterosklerosis. Penurunan terbesar didapatkan pada ekspresi IL-6 dengan nilai $r=0,000$ dan $R^2=0,928$. Hal ini disebabkan karena keunikan sifat dari IL-6 yang memiliki efek pleiotropik, dengan aktivitas biologis yang luas, yang dapat berperan sebagai sitokin pro inflamasi maupun anti inflamasi sesuai dengan kondisi lingkungan.^{25,26,27}

Penghambatan *central signalling* dari aktivasi NF- κ B diduga merupakan target kerja dari *xanthone* pada ekstrak kulit manggis, yang mana dapat menghambat regulasi protein inflamasi yang berperan pada proses aterosklerosis.

Kesimpulan

1. Pemberian ekstrak kulit manggis (*xanthone*) dapat menurunkan secara signifikan kadar IL-1 dan TNF- α pada tikus model aterosklerotik
2. Pemberian ekstrak kulit manggis (*xanthone*) dapat menurunkan secara signifikan ekspresi IL-6, ICAM-1, dan NF- κ B pada tikus model aterosklerotik.
3. Pemberian ekstrak kulit manggis memberikan efek penurunan terbesar pada ekspresi IL-6.

Referensi

1. <http://perpustakaan.depkes.go.id.:8180/bitstream//123456789/771/2/PdmanKndaliPenyJantungBuluhDurah.PDF> diakses tanggal 20 November 2010.
2. Libby, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 420: 868-874.
3. Libby, P., Ridker, P.M., Hansson, G.K. 2009. Inflammation in atherosclerosis : from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 54: 2129-38.
4. Sargowo, D. 2003. Disfungsi endotel pada penyakit kardiovaskular. Malang : Bayumedia Publishing Malang, pp : 33-50.
5. Hansson, G.K. 2005. Mechanisms of disease : inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Eng J Med*. 352:1685-95.
6. Hansson, G.K. and Libby, P. 2006. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature*. 6: 508-519.
7. Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Circulation*. 105:1135-1143.
8. Introna, M. and Mantovani, A. 1997. Early activation signals in endothelial cells : stimulation by cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17:423-428.
9. Davis, N.E. 2005. Atherosclerosis-an inflammatory process. *J Insur Med*. 37: 72-75.
10. Napoli, C. and Lerman, L.O. 2001. Involvement of Oxidation-Sensitive Mechanisms in the Cardiovascular Effects of Hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc*. 2001. 76:619-631.
11. Spagnoli, L.G., Bonanno, E., Sangiorgi, G., Mauriello, A. 2007. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 48: 1800-1815.
12. Hansson, G.K. 2009. Atherosclerosis-an immune disease. *Atherosclerosis*. 202: 2-10.
13. Dzau, V.J., Braun-Dullaeus, R.C., Sedding, D.G. 2002. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med*. 8(11): 1249-1256.
14. Lindemann, S., Kramer, B., Seizer, M.P., Gawaz, M. 2007. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 5(1): 203-11.
15. Boyle, J.J. 2005. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol*. 3: 63-8.
16. Frank, P.G. and Lisanti, M.P. 2008. ICAM-1 : role in inflammation and in regulation of vascular permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H926-H297.
17. Mach, F. 2005. Inflammation is a crucial feature of atherosclerosis and a potential target to reduce cardiovascular events. *Handb Exp Pharmacol*. 170: 697-722.
18. 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.
19. 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.
20. Ndengele, M.M., Muscoli, C., Wang, Z.Q., Doyle, T.M. 2005. Superoxide potentiates NF- κ B activation and modulates endotoxin-induced cytokine production in alveolar macrophages. *SHOCK*. 23(2): 186-193.
21. Wolfrum, S., Teupser, D., Tan, M., Chen, K.Y., Breslow, J.L. 2007. The proliferative effect of A20 on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice is associated with reduced expression of NF- κ B target genes. *Proc Nat Acad Sci USA*. 104(47) : 18601-18606
22. Curtiss, L. 2009. Reversing Atherosclerosis?. *N Eng J Med*. 360 (11) : 1144-1146.
23. Bumrungpert, Akkarach. 2009. Bioavailability and inhibitory effects on inflammation and insulin resistance of xanthones from *Garcinia mangostana* L. (mangosteen) in human adipocytes. Mahidol University.
24. Nakatani, K., Yamakuni, T., Kondo, N., Arakawa, T., Oosawa, K., Shimura, S., Inoue, H., Ohizumi, Y. 2004. Mangostin Inhibits inhibitor kappa B kinase activity and decreases Lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 gene expression in C6 Rat Glioma cells. *Mol Pharmacol*. 66:667-674.
25. Kleemann, R., Zadelaar, S., Kooistra, T. 2008. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res*. 79: 360-376.
26. Tedgui, A. and Mallat, Z. 2006. Cytokines in atherosclerosis : pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 86: 515-581.
27. Naka, T., Nishimoto, N., Kishimoto, T. 2002. The Paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 4(suppl 3): S233-S242.