

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah penyakit progresif yang merupakan suatu respon inflamasi kronik terhadap deposisi lipoprotein pada dinding arteri, sehingga arteri mengeras dan tidak elastis. Konsep yang diterima sekarang adalah bahwa bentuk spesifik dari proses inflamasi kronik aterosklerosis merupakan hasil dari interaksi antara lipoprotein-lipoprotein plasma, komponen-komponen intraseluler (monosit/makrofag, limfosit T, sel-sel endotel dan sel-sel otot) dan matriks ekstraseluler dari dinding arteri (Watanabe, 2002). Hasil akhir dari inflamasi ini adalah terbentuknya plak aterosklerosis dalam tunika intima arteri (Hansson, 2005). Plak aterosklerosis terdiri dari dua bagian, lipid core yaitu bagian tengah yang halus, kuning, berisi lemak terutama kolesterol, debris sel dan bagian fibrous cap yang terdiri dari sel otot polos, makrofag, sel buih, serat kolagen, elastin, proteoglikan, dan juga neovaskularisasi. Akumulasi plak ini perlahan akan terus menebal dan pada akhirnya akan menyumbat arteri (Robbins, 2003).

Aterosklerosis mulai terjadi pada awal masa kehidupan, semakin progresif dan asimtomatis hingga dewasa. Penyakit ini bersifat multifaktorial. Manifestasi klinis muncul dalam bentuk penyakit jantung iskemik, jantung coroner, infark miokardium, stroke, dilatasi aneurismal, gangren, dan penyakit arteri perifer lainnya. Faktor hemodinamika, struktur, dan juga sifat metabolik pembuluh darah berperan penting pada kecenderungan perkembangan lesi (Juan, 2002). Aterosklerosis disebabkan terjadinya pembesaran dari muskuler arteri dan ditandai adanya disfungsi endotel, inflamasi vaskuler, terjadi akumulasi

dari lipid, kolesterol, kalsium, debris seluler dalam intima pembuluh darah. Akumulasi tersebut di atas menyebabkan terbentuknya plak, remodeling vaskuler, obstruksi luminal akut dan khronik, abnormalitas aliran darah dan menurunnya suplai oksigen ke organ target (Orford JL, 2005).

Aterosklerosis adalah penyakit progresif lambat dari oto arteri, dimana permukaan dalam menebal oleh deposit lemak dan jaringan fibrosa. Yang paling umum dipengaruhi adalah pembuluh darah koroner dan cerebral, yang dapat menyebabkan komplikasi seperti miokard infark dan stroke. Dinding arteri secara histologi terdiri 19 dari 3 lapisan yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia. Tunika Intima terdiri dari lapisan tipis sel endotelial yang membentuk barrier pada sirkulasi darah dalam lumen pembuluh darah. Sel-sel endotelial terletak pada lapisan jaringan penyambung di muskuler media. Lapisan Tunika Media adalah lapisan paling tebal dan dinding tunika intima dan adventitia oleh lamina elastika eksternal dan internal. Lamina-lamina ini mengandung tempat terbuka diantara serabut elastik dimana sel dan substansi-substansi lain dapat lewat. Tunika media ini terutama terdiri dari sel otot polos, matrix kolagen, elastin dan proteoglikan. Seperti lazimnya otot polos fungsi disini untuk kontraksi dan dilatasi dinding pembuluh darah, dengan demikian mengatur aliran darah melalui luman. Lapisan terluar adalah adventitia mengandung serabut fibroblas dan kollagen, vassa vasorum, saraf dan pembuluh limfe yang melayani arteri (Japardi, 2002).

Aterosklerosis adalah peristiwa terjadinya penebalan dan pengerasan pada pembuluh arteri jantung. Aterosklerosis juga menyebabkan ischemic hearth disease (penyakit yang disebabkan karena tidak tersedianya suplai darah yang cukup ke jantung yang disebabkan karena adanya penyumbatan pada pembuluh

darah. Selain menyebabkan terjadinya serangan jantung, aterosklerosis juga dapat menyebabkan terjadinya stroke. Prinsip dasar yang menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner adalah penebalan pada pembuluh arteri jantung. Penebalan ini disebut dengan lesi ateromatus. Terdapat dua faktor utama yang menyebabkan terbentuknya lesi ateromatus. Faktor pertama adalah terjadinya akumulasi kolesterol pada daerah dimana terjadi penebalan dan faktor lainnya adalah penggabungan clot atau gumpalan-gumpalan darah membentuk trombus. Trombus yang telah terbentuk kemudian masuk ke bagian dalam sel endotel dari pembuluh arteri. Akumulasi kolesterol yang terbentuk berkaitan dengan konsentrasi kolesterol yang dibawa oleh lipoprotein di dalam darah, yang mengalir melalui pembuluh arteri jantung (Oliver, 2008).

Dinding arteri terdiri dari tiga lapisan. Lapisan yang paling dalam terdiri dari sel-sel endotel halus yang dilapisi oleh jaringan elastis yang membentuk tunika intima. Lapisan yang berada di bagian tengah atau tunika media adalah bagian arteri yang lebih tebal, dan terdiri dari sel-sel otot polos yang dihubungkan oleh serat elastis. Selsel otot polos dan serat elastis mengelilingi pembuluh arteri. Pada pembuluh yang lebih besar, tunika media sebagian besar terdiri dari serat elastis. Ketika pembuluh arteri mengecil, jumlah serat elastis menurun sedangkan jumlah serat otot meningkat. Lapisan yang berada paling luar adalah tunika adventitia. Tunika adventitia merupakan lapisan yang paling keras dibandingkan dengan lapisan-lapisan lainnya. Komponen penyusunnya adalah kolagen dan serat elastis (kolagen adalah jaringan ikat yang tersusun dari protein). Tunika adventitia berfungsi sebagai barrier pembatas yang melindungi pembuluh arteri dari over-ekspansi (pengembangan berlebihan). Semakin tebal lapisan tunika adventitia, maka semakin elastis pula kemampuan dinding arteri

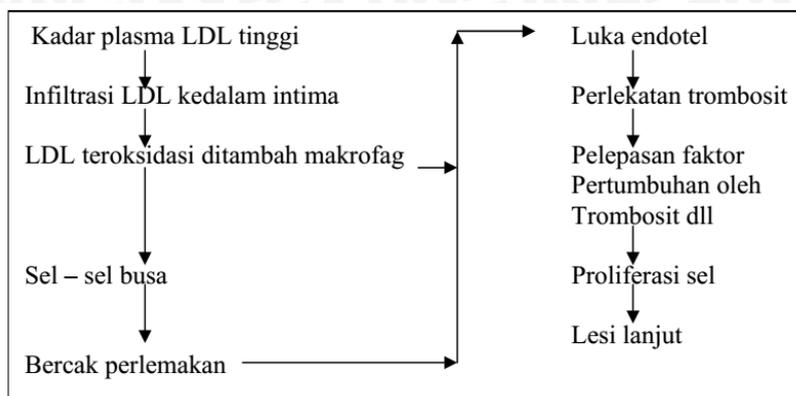
untuk mengembang seiring dengan detak jantung dan kembali ke ukuran semula (Oliver, 2008).

Tahap awal yang penting pada aterogenesis adalah adanya partikel LDL yang ada dalam sirkulasi terjebak di dalam intima. LDL ini mengalami oksidasi atau perubahan lain dan kemudian dipindahkan oleh reseptor "Scavenger" khusus pada makrofag dan sel-sel mural yang lain. Tidak ada pengendalian umpan balik atas pembentukan reseptor reseptor ini, dan ester-ester kolesterol kemudian berakumulasi di dalam sel sehingga membentuk sel busa. Sel busa membentuk bercak perlemakan yang bisa menyebabkan disrupsi pada endotelium. Akhirnya faktor pertumbuhan mengakibatkan proliferasi sel dan akhirnya lesi aterosklerosis yang lanjut (Dzau VJ, 1991).

Hiperkolesterolemia merupakan hasil dari meningkatnya produksi dan atau meningkatnya penggunaan LDL (Low Density Lipoprotein). Hiperkolesterolemia dapat merupakan hiperkolesterol familial atau dapat disebabkan karena konsumsi kolesterol tinggi. Hiperkolesterol terutama fraksi LDL, adalah faktor terpenting terbentuknya aterosklerosis. Dipercayai oleh para ahli gizi, bahwa diet tinggi lemak dapat meningkatkan level kolesterol darah. Beberapa peneliti menerapkan prinsip tersebut untuk mendapatkan hewan coba yang hiperkolesterolemia. (Adam Jhon MF, 2006). Hubungan antara Hipotesis infiltrasi lipid dengan luka endotel pada perkembangan aterosklerosis ada pada diagram ini



Tabel 2-1. Hubungan antara Hipotesis infiltrasi lipid dengan luka endotel pada perkembangan aterosklerosis. (sumber : Anwar TB, 2004)



Kadar kolesterol LDL yang tinggi dalam darah sangat mudah berubah bentuk dan sifat sehingga akan dianggap sebagai benda asing oleh tubuh dan difagositosis oleh sel-sel makrofag. Sel makrofag akan berubah menjadi sel-sel busa yang dapat mengendap pada lapisan endotel arteria (Koenig W, 2003). Pada arteria koronaria, lapisan lemak terbentuk pada dekade kedua kehidupan, dan plak fibrosa timbul pada arteria koronaria pada beberapa orang muda di Amerika Serikat pada dekade kedua kehidupan. Setelah usia 20 tahun, plak fibrosa terdapat pada beberapa orang secara bermakna (Snetselaar LG, Lauer RM., 2003)

2.2 Agregasi Trombosit

Pada dasarnya trombosit merupakan suatu vesikel yang mengandung sebagian dari sitoplasma megakariosit yang terbungkus oleh membran plasma. Berupa fragmen-fragmen sel granular (berdiameter sekitar 2-4 µm), berbentuk cakram, tidak berinti, namun dilengkapi oleh organel dan sistem enzim sitosol untuk menghasilkan energi dan mensintesis produk sekretorik yang disimpan di

granula-granula yang tersebar di seluruh sitosolnya. Selain itu, trombosit memiliki aktin dan miosin dalam konsentrasi yang tinggi, sehingga trombosit dapat berkontraksi. Kemampuan sekretorik dan kontraksi ini penting bagi homeostasis (Catherine MB, 2005)

Secara ultrastruktur, trombosit terdiri atas: (Gustaviani R, 2006)

1. Zona perifer, terdiri atas glikokalik, suatu membrane ekstra yang terletak dibagian paling luar, didalamnya terdapat membran plasma dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka.

2. Zona so-gel, terdiri atas mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenin dan kalsium). Selain itu juga terdapat trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktil.

3. Zona organela, terdiri atas granula padat, mitokondria, granula [dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik).

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vaskuler (Gustaviani R, 2006) Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Proses ini disebut dengan adhesi, selanjutnya akan terjadi reaksi pelepasan (agregasi reversibel atau primer) yang diikuti dengan pelepasan ADP, ketika ADP bersentuhan dengan trombosit di dekatnya proses penempelan atau kohesi dimulai. Kemudian Serotonin dan zat-zat amin biogenik akan dilepaskan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan kohesi antar trombosit semakin besar, proses ini disebut agregasi irreversibel atau sekunder. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid (faktor trombosit 3). Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan (Hoffbrand, 2005)

Adesi merupakan perlekatan antara trombosit dengan permukaan bukan trombosit yang merupakan langkah awal dari aktivasi trombosit. Respon ini terjadi antara 1 – 2 menit setelah terjadinya kerusakan endotel. Fungsi adesi tergantung pada plasma vWF yang ada pada subendotelium. Setelah beradesi pada subendotel, trombosit akan mengaktifasi sitoskeletal sehingga berubah bentuk menjadi memiliki pseudopodi sehingga menghasilkan reorganisasi permukaan membran. Kontraksi internal dari trombosit menghasilkan pelepasan dari granula alfa dan dense bodies dan juga isi lisosom. Selama aktivasi trombosit, terjadi peningkatan GP IIb/IIIa kompleks yang dapat memperantarai adesi trombosit dengan kolagen, fibronektin, vWF, trombospondin dan laminin. Disamping itu, P-selektin memperantarai adesi dengan neutrofil dan monosit yang mengaktifkan trombosit dan sel endotel (Lisyani, 2005).

Hiperlipidemia mempercepat terjadinya aterogenesis melalui meningkatnya penimbunan lipid dalam lapisan intima atau ruang subendotel arteri akibat tingginya konsentrasi lipid dalam plasma darah, sehingga menyebabkan robeknya ruang subendotel tersebut. Trombosit akan beradherensi pada endotel yang mengalami disfungsi, kolagen dan makrofag. Bila diaktivasi, trombosit akan melepaskan granula berisi sitokin dan growth factor, dan bersama trombin memacu migrasi dan proliferasi miosit dan monosit. Aktivasi trombosit dengan keluarnya fosfolipase A menyebabkan pembentukan asam arakhidonat bebas yang dapat diubah menjadi prostaglandin melalui proses siklooksigenase menjadi PGG₂, dan melalui proses siklik endoperoksidase menjadi PGH₂ yang kemudian berubah menjadi tromboksan A₂ (vasokonstriktor dan agregator trombosit paling poten) atau menjadi leukotrien yang memperkuat respon inflamasi (Lisyani, 2005).

Agregasi trombosit adalah karakteristik dari trombosit untuk bergabung satu sama lain untuk membentuk sekumpulan trombosit. Dua protein dari membrane trombosit yang memegang peranan penting dalam agregasi trombosit adalah glikoprotein IIb dan glikoprotein IIIa. Protein ini membentuk kompleks di dalam membrane dan mengeluarkan reseptor setelah terjadi aktivasi trombosit yang mengikat fibrinogen (molekul-molekul simetris yang ditemukan dalam jumlah banyak di dalam plasma darah). Fibrinogen dapat mengikat dua trombosit sekaligus dikarenakan terdapat ikatan kompleks antara glikoprotein IIb-IIIa yang berperan sebagai reseptor fibrinogen (Furie, 2008).

Terdapat empat jenis sel yang berhubungan dengan terjadinya aterosklerosis yaitu sel endotel, otot polos, trombosit dan makrofag atau monosit. Jenis sel yang pertama adalah sel endotel. Sel-sel endotel membatasi Tunika Intima pembuluh darah dan mempunyai banyak fungsi penting. Adapun fungsi-fungsi tersebut adalah membentuk barrier yang menahan darah tetap pada lumen pembuluh, endotel mengeluarkan molekul pada permukaannya seperti heparan sulfat dan mengeluarkan antitrombogenik substansi termasuk prostasiklin, endotel mengeluarkan vasodilator poten (EDRF = Endotelial Derived Relaxing Factor) yang merupakan bentuk tiolasi nitric oxide, yang berperan penting pada regulasi tekanan vaskuler, dan endotel menghasilkan LDL reseptor yang mengikat, mengambil dan membawa LDL (Lipoprotein yang dianggap sangat penting dalam proses aterosklerosis). Jenis sel yang kedua adalah otot polos. Mekanisme yang mempengaruhi terjadinya aterosklerosis adalah proliferasi sel otot polos di tunika Intima, dimana otot polosnya berasal dari Tunika Media. Jenis sel yang ketiga adalah trombosit. Trombosit tidak selalu terlibat di lesi aterosklerosis, tetapi berperan dalam komplikasi klinik yang disebabkan oleh plak



fibrosa. Walaupun trombosit hanya sedikit atau sama sekali tidak memproduksi protein, tetapi mengandung paket-paket granula yang membentuk potensial biokimia. Setelah diaktifasi oleh kolagen endotel atau stimulasi lain, potensial biokimia tersebut akan melepaskan isinya ke sirkulasi, dalam hal ini termasuk substansi yang merangsang trombosit lagi dan terbentuknya fibrin. Faktor kemotaksis dan mitogen yang merangsang sel otot polos dan menyebabkan proliferasi dan substansi seperti ADP dan epinefrin yang lebih jauh dapat membahayakan dinding pembuluh darah dengan menginduksi vasokonstriksi dan meningkatkan ancaman kerusakan jika endovaskuler terekspose. Jenis sel yang keempat adalah monosit atau makrofag. Monosit atau makrofag adalah sel pembersih, berbentuk sebagai monosit sirkulasi, dimana setelah meninggalkan sirkulasi dan jaringan menjadi makrofag. Setelah diaktifasi, makrofag melepaskan kemotaktan dan komponen mitogenik yang membantu proliferasi sel, termasuk otot polos. Seperti juga otot polos, sel makrofag menghasilkan reseptor LDL untuk mengambil lipoprotein, karenanya makrofag adalah sumber utama terbentuknya sel busa. Akhirnya, makrofag melepaskan zat-zat pendestruksi seperti superoksida dan hidrolisa yang dapat membahayakan sel-sel lainnya (Japardi, 2002).



2.3 Buah Mnggis Dan Xanthone

2.3.1 Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Jika dilihat dari taksonominya, maka tanaman manggis dapat, diklasifikasikan ke dalam:

Divisi	: Spermatophyta
Klas	: Angiospremae
Sub-klas	: Dicotyledonae
Ordo	: Thalamiflora
Famili	: Guttiferales
Genus	: Guttiferae
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> (Bahri <i>et al.</i> , 2012)

Setelah diteliti kulit buah manggis ternyata mengandung sumber melimpah dari kelas polifenol yakni xanthone. Senyawa xanthone yang telah teridentifikasi adalah mangostin, trapezifolixanthone, tovophyllin B, α dan γ -mangostins, garcinone B, mangostinone, mangostanol, flavonoid epicatechin, antosianin, asam folat dan tanin. Beberapa senyawa memiliki aktivitas farmakologi misalnya antiinflamasi, antihistamin dan antioksidan (Hendra *et al.*, 2011).

Manggis merupakan tanaman buah yang berasal dari hutan tropis yang teduh di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Malaysia atau Indonesia. Di Indonesia manggis disebut dengan berbagai macam nama lokal seperti Manggu (Jawa Barat), Manggis (Jawa), Manggusto (Sulawesi Utara), Mangustang (Maluku) dan Manggih (Sumatera Barat) (Prihatman, 2000). Tanaman yang berasal dari biji umumnya membutuhkan 10–15 tahun untuk mulai berbuah. Tingginya mencapai 10–25 meter dengan ukuran kanopi sedang

serta tajuk yang rindang berbentuk piramida. Diameter batang 25–35 cm dan kulit batang kayu biasanya berwarna coklat gelap atau hampir hitam, kasar dan cenderung mengelupas. Getah manggis berwarna kuning (getah kuning) atau resin ada pada semua jaringan utama tanaman (Cahyono dan Juanda, 2000). Verheiji (1997) menyatakan bahwa manggis dapat tumbuh dan berproduksi maksimal pada tinggi tempat mulai dari dataran rendah sampai dengan ketinggian 800 m dpl. Curah hujan 1500-2500 mm/tahun, dengan periode basah 10bulan/tahun dan kelembaban udara sekitar 80%. Tanaman manggis sangat baik pertumbuhannya pada tanah yang kaya bahan organik, serta tanah yang aerasinya cukup baik, jenis tanah agak berat sampai tanah ringan.

Buah manggis merupakan spesies terbaik dari genus *Garcinia* dan mengandung gula sakarosa, dekstrosa dan levulosa. Komposisi bagian buah yang dimakan per 100 g meliputi 79,2 g air; 0,5 g protein; 19,8 g karbohidrat; 0,3 g serat; 11 mg kalsium; 17 mg fosfor; 0,9 mg besi; 14 IU vitamin A, 66 n\mg vitamin C; 0,09 mg vitamin B1 (Thiamin); 0,06 mg vitamin B2 (Riboflavin) dan 0,1 mg vitamin B5 (Niasin) (Qosim, 2007). Daging buah manggis berwarna putih, bertekstur halus dan rasanya manis bercampur asam sehingga menimbulkan rasa khas dan segar. Bentuk fisik dari buah manggis dan kulit manggis berturut-turut disajikan pada Gambar 1. dan Gambar 2.





Gambar 2-1.. Daging Buah Manggis



Gambar 2-2. Kulit Buah Manggis

Buah manggis dilapisi oleh kulit yang tebal namun mudah dipecah, biji dengan salut berdaging yang mempunyai rasa manis asam (Pantastico, 1986). Kulit manggis mengandung senyawa yang rasanya pahit terutama *xanthone* dan tannin (Martin, 1980). Pada kulit manggis terdapat pigmen berwarna coklat ungu dan bersifat larut dalam air (Markakis, 1982).

Kulit buah manggis dimanfaatkan untuk menyamak kulit dan sebagai zat warna hitam untuk makanan dan industri tekstil, sedangkan getah kuningnya dimanfaatkan sebagai bahan baku cat dan insektisida. Selain itu air rebusan kulit buah manggis memiliki efek antidiare (Qosim, 2007). Senyawa lain yang terkandung dalam kulit buah manggis adalah *xanthone* yang meliputi mangostin, mangosterol, mangostinon A dan B, trapezifolixanthone, tovophyllin B, alfa dan

beta mangostin, garcinon B, mangostanol, flavonoid epikatekin, dan gartanin. Senyawa tersebut sangat bermanfaat untuk kesehatan (Qosim, 2007).

Penilaian mutu buah secara kimia dilakukan dengan mengukur kandungan pati, kandungan gula, keasaman, protein, vitamin, dan mineral (Sjaifullah, 1996). Kandungan kimia buah manggis tidak dipengaruhi oleh ukuran maupun penampilan buahnya. Kandungan kimia buah yang berukuran kecil hampir sama dengan buah yang berukuran besar. Demikian pula kandungan kimia buah yang mulus hampir sama dengan buah yang burik (Satuhu, 1999). Perbandingan kadar gula-asam (sugar-acidratio) merupakan salah satu penentu mutu buah manggis. Umumnya rasa buah manggis ditentukan oleh adanya perpaduan rasa manis dan rasa asam dengan perbandingan yang tepat (Sjaifullah, 1996). Buah manggis yang dikehendaki konsumen, rasanya manis (kadar gula 18.5%), sedikit asam (kadar asam 0.4%) dengan kadar getah dan air sedikit (Hadisustrino, 2002). Hasil penelitian Sosrodiharjo (1980) menunjukkan bahwa keasaman daging buah manggis pada permulaan pertumbuhan terus meningkat seiring dengan bertambahnya umur buah, keasaman mencapai tingkat maksimum, selanjutnya keasaman menurun. Menurut Sjaifullah (1996) kandungan gula atau padatan terlarut total merupakan refleksi dari rasa manis yang juga menunjukkan derajat ketuaan atau kemasakan buah. Kadar gula buah secara kontinyu meningkat sejalan dengan proses penuaan atau pemasakan.

Kulit buah Manggis diketahui mengandung senyawa antioksidan. Antiproliferatif dan antimicrobial yang tidak ditemui pada buah-buahan lainnya. Senyawa *xanthone* meliputi mangostin, mangostenol A, mangostinon A, mangostinon B, alfa mangostin, mangostanol. Senyawa-senyawa tersebut sangat bermanfaat untuk kesehatan (Qosim, 2007). Iswari dan Sudaryono (2007)

menyatakan bahwa sifat antioksidan pada *xanthone* melebihi vitamin E dan vitamin C. Selain sebagai antioksidan, *xanthone* juga bermanfaat sebagai antiploriferativ, antiinflamasi dan antimicrobial. Khasiat *Xanthone* dari Kulit buah manggis *Xanthone* merupakan substansi kimia alami yang tergolong senyawa polyphenolic. Senyawa *xanthone* dan derivatnya dapat diisolasi dari kulit buah manggis (pericarp) dan mengandung 3-isomangostein, alpha-mangostin, beta-mangostin, gamma-mangostin, garcinone A, garcinone B, C, dan D, maclurin, mangostenol, catechin, potassium, kalsium, fosfor, besi, vitamin B1, B2, B6, dan vitamin C.

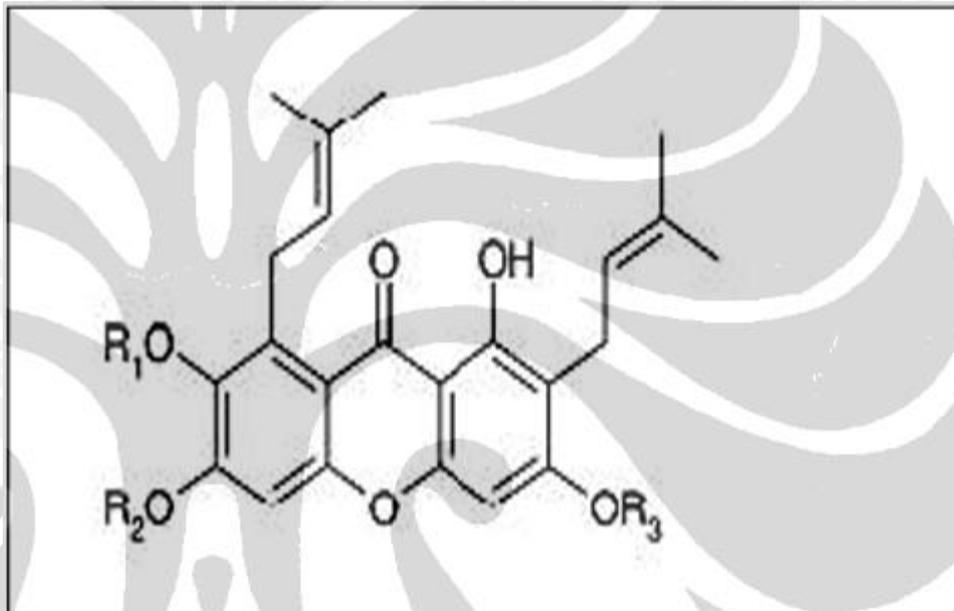
Penelitian melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan (Moongkarndi et al, 2004). Antioksidan adalah substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralsis radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein dan lemak (Waji R.A & Sugrani A., 2009). Kelas polifenol yang terdapat pada *xanthone* memiliki kemampuan memberi atom hidrogen dengan mekanisme memutus rantai pembentuk radikal dan mengikat ion logam transisi sehingga menghambat pembentukan radikal bebas (Michael, 2013).

Senyawa *xanthone*, mangostin, garsinon, flavonoid dan tanin yang terkandung dalam kulit buah manggis merupakan senyawa-senyawa bioaktif fenolik. Senyawa-senyawa ini diduga berperan dalam menentukan aktivitas antioksidan pada kulit buah manggis. Kulit buah manggis yang mengandung senyawa *xanthone* memiliki fungsi antioksidan tinggi yang dapat dimanfaatkan untuk melindungi dan mengurangi kerusakan sel terutama yang diakibatkan oleh radikal bebas (Soediby, 2008).

Penelitian lain menduga bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas antiinflamasi adalah α -mangostin dan γ -mangostin dapat berperan dalam menghambat produksi enzim siklooksigenase (COX) yang merupakan penyebab radang (Jung et al., 2006). Penelitian terhadap aktivitas antiinflamasi in vitro dari γ -mangostin terhadap sintesa prostaglandinekstradiol2 (PGE2) dan siklooksigenase (COX) dalam sel glioma tikus. Kedua senyawa dan enzim tersebut merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi. γ -mangostin menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE2 dalam mikrosomal, ada kemungkinan menghambatan pada jalur COX. Pada percobaan enzimatik in vitro, senyawa ini mampu menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2. γ -mangostin menghambat ekspresi protein dan mRNA COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, namun tidak berefek terhadap ekspresi protein COX-1 (Nakatani et al, 2004). Dalam reaksi alergi, komponen utama yang mengambil peran penting adalah sel mast, beserta mediator-mediator yang dilepaskannya yaitu histamin dan serotonin. Alergi disebabkan oleh respon imunitas terhadap suatu antigen ataupun alergen yang berinteraksi dengan limfosit B yang dapat memproduksi imunoglobulin E (IgE). IgE yang diproduksi kemudian menempel pada reseptor Fc pada permukaan membran sel mast. Setelah adanya interaksi kembali antara antigen-antibodi, akan merangsang sel mast untuk melepaskan histamin (Sudoyo, 2009). Senyawa aktif yang berperan adalah α -mangostin didapatkan bahwa senyawa tersebut sebagai pemblok reseptor histaminergik khususnya H1, sedangkan γ -mangostin sebagai pengeblok reseptor serotoninergik khususnya 5-hidroksitriptamin 2A atau 5HT2A (Mongkardi et al., 2004).

2.3.2 Struktur kimia *Xanthone* dalam kulit buah manggis

Kulit manggis yang dahulu hanya dibuang saja ternyata menyimpan sebuah harapan untuk dikembangkan sebagai kandidat obat. Kulit buah manggis setelah diteliti ternyata mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi misalnya antiinflamasi, antihistamin, pengobatan penyakit jantung, Kandungan zat aktif kulit manggis adalah *xanthones* (*9H-xanthen-9-one**dibenzo- γ -piron* 1) dan derivatnya dengan aktivitas biologis sebagai antioksidan, peredam radikal bebas dan penghambat peroksidasi lipid. Derivatnya antaralain adalah senyawa α , β , dan γ -*mangostin*, *nor-mangostin* dan *gartanin* (Pinto *al et.*, 2005). Yang diekstrak dengan berbagai larutan yang berbeda dan kemampuan sebagai anti oksidan dapat diukur dengan beberapa *assay* yang berbeda, antara lain *Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) assay* (Zarena AS., Sankah KU., 2009). Senyawa α -*mangostin* dan γ -*mangostin* merupakan komponen utama dalam ekstrak kulit buah manggis, tergantung dari jenis (*spesies*)nya (Jung HA *al et.*, 2006). Dengan struktur kimia yang berbeda-beda (Pothitirat W., Gritsanapan W., 2008)



Gambar 2-3. Struktur kimia mangostin. (sumber: Pothitirat W, 2008)

Alpha-mangostin : $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$

Beta-mangostin : $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = H$

Gamma-mangostin : $R_1 = R_2 = R_3 = H$

2.3.3 Peranan senyawa *Xanthone* dalam kulit buah manggis sebagai anti-inflamasi

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan pohon buah yang berasal dari daerah Asia Tenggara meliputi Indonesia, Malaysia, Thailand dan Myanmar. Secara umum, orang hanya mengkonsumsi buahnya saja dan cenderung membuang kulit buah manggis tersebut. Bagian tanaman yang secara tradisional sering dipakai dalam pengobatan tradisional (diare, disentri, eksim dan penyakit kulit lainnya) adalah kulit buah. Kulit buah manggis ternyata dilaporkan mengandung kaya senyawa golongan *xanthone*. Dari percobaan isolasi yang dipandu uji aktivitas diketahui senyawa paling aktifnya adalah alfa-mangostin,

gamma-mangostin dan garsinon-E. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis dan senyawa aktifnya memiliki aktivitas farmakologi yaitu anti-alergi, anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-kanker, antimikroorganisme, anti-aterosklerosis, dan bahkan anti-HIV. Pada uji toksistas, ekstrak etanol buah manggis yang mengandung senyawa aktif *xanthone* tidak menunjukkan toksisitas baik secara akut maupun sub-kronis (Nugroho AE, 2011).

Penelitian mengenai aktivitas antiinflamasi dari kulit buah manggis sampai saat ini baru dilakukan pada tahapan *in vitro* dan untuk tahap *in vivo* baru pada penelitian dengan metode tikus terinduksi karagenen. Dari hasil penelitian diduga bahwa senyawa yang mempunyai aktivitas anti-inflamasi adalah gamma-mangostin. Gamma-mangostin merupakan *xanthone* bentuk diprenilasi tetraoksigenasi, struktur kimia bisa dilihat pada gambar 2-2. Nakatni et al. (2002) melakukan penelitian aktivitas anti-inflamasi *in vitro* dari gamma mangostin terhadap sintesa Prostaglandin E2 (PGE2) dan siklooksigenase (COX) dalam sel glioma tikus. Kedua senyawa dan enzim tersebut merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi. Gamma-mangostin menghambat secara poten pelepasan Prostaglandin E2 (PGE2) pada sel glioma tikus yang diinduksi Ca²⁺ ionophore A23187. Gamma-mangostin menghambat perubahan asam arakidonat menjadi Prostaglandin E2 (PGE2) dalam mikrosomal. Lebih lanjut, Nakatani et al. (2004) mengkaji pengaruh gamma-mangostin terhadap ekspresi gen COX-2 pada sel glioma tikus. Gamma mangostin menghambat ekspresi protein dan mRNA COX-2 yang diinduksi lipopolisakarida, namun tidak berefek terhadap ekspresi protein COX-1. Lipopolisakarida berfungsi untuk stimulasi fosforilasi inhibitor kappaB (IkappaB) yang diperantarai IkappaB kinase, yang kemudian terjadi degradasi dan lebih lanjut menginduksi translokasi nukleus NF-kappaB

sehingga mengaktivasi transkripsi gen COX-2. Berkaitan dengan itu, gamma mangostin tersebut juga menghambat aktivitas I κ appaB kinase dan menurunkan degradasi I κ appaB dan fosforilasi yang diinduksi LPS. Pada *Luciferase reporter assay*, senyawa tersebut menurunkan aktivasi NF-kappaB diinduksi LPS dan proses transkripsi gen COX-2 yang tergantung daerah promotor gen COX-2 manusia. Temuan tersebut didukung hasil penelitian *in vivo*, gamma mangostin mampu menghambat inflamasi udem yang diinduksi karagenen pada tikus. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa, gamma mangostin secara langsung menghambat aktivitas enzim I κ appa B kinase, untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen COX 2 (gen target NFKappaB), menurunkan produksi Prostaglandin E2 (PGE2) dalam proses inflamasi (Nugroho AE, 2011).

