

[ARTIKEL REVIEW]

EFFECTIVENESS OF PERICARP MANGOSTEEN EXTRACT AS NEFROPROTECTOR

Gita Dewita

Faculty of Medicine, University of Lampung

Abstract

Kidney is the main organ of elimination for all drugs used orally, but in certain limits kidneys can not perform its function in the elimination of drugs, causing drug accumulation in the kidneys that can cause injury in the renal proximal tubule. One of the herbal remedies that have the effect of nephroprotector or inhibiting kidney damage is pericarp of mangosteen. The main content of it which has the effect of nephroprotector is xanthone and its derivatives with biological activity as antioxidants, free radicals absorbers and inhibiting peroxidation of lipids. γ -mangostin inhibited changes in arachidonic acid to PGE₂ in microsomal, it is possible that inhibition of the cyclooxygenase pathway can be inhibited inflammatory process. In addition, mangosteen pericarp has a pharmacological activity as an anti-allergic, anti-inflammatory, anti-microorganism, anti-oxidant, anti-cancer, anti-atherosclerotic and anti-HIV. Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of natural mangosteen pericarp can inhibit inflammation and oxidative stress of hepatocytes and renal tubular cells, thus preventing cell damage.

Keywords: cyclooxygenase pathway, free radicals, mangosteen pericarp extract, xanthone.

Abstrak

Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral, namun pada batas-batas tertentu ginjal tidak dapat melakukan fungsinya dalam eliminasi obat sehingga menyebabkan tertimbunnya obat dalam ginjal yang dapat menyebabkan cedera di daerah tubulus proksimal ginjal. Salah satu obat herbal yang memiliki efek nefroprotektor atau efek menghambat kerusakan ginjal adalah kulit manggis. Kandungan utama kulit manggis yang memiliki efek nefroprotektor adalah *xanthone* dan derivatnya dengan aktivitas biologis sebagai antioksidan, peredam radikal bebas dan penghambat peroksidasi lipid. γ -mangostin menghambat perubahan *asam arakidonat* menjadi PGE₂ dalam *mikrosomal*, ini ada kemungkinan penghambatan pada *jalur siklooksigenase* sehingga proses inflamasi bisa dihambat. Selain itu kulit buah manggis mempunyai aktivitas farmakologi sebagai anti alergi, anti inflamasi, anti mikroorganisme, anti oksidan, anti kanker, anti aterosklerosis maupun anti- HIV. Aktivitas antioksidan dan anti inflamasi alami dari kulit manggis ini yang dapat menghambat peradangan dan stress oksidatif dari sel hepatosit dan tubulus ginjal, sehingga mencegah kerusakan sel.

Kata kunci: ekstrak kulit manggis, *jalur siklooksigenase*, radikal bebas, *xanthone*

...

Korespondensi: Gita Dewita | gita.dewita93@gmail.com

Pendahuluan

Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral, namun demikian pada batas-batas tertentu ginjal tidak dapat melakukan fungsinya dalam eliminasi obat sehingga menyebabkan tertimbunnya obat-obat tersebut dalam ginjal yang dapat menyebabkan cedera di daerah tubulus proksimal ginjal.¹ Obat-obatan yang menyebabkan gangguan ginjal cukup banyak termasuk antibiotika yang sebenarnya berguna untuk manusia. Beberapa antibiotik yang

sering menyebabkan gangguan ginjal antara lain golongan aminoglikosida, beta laktam, vancomisin, sulfonamid, kotrimoksazol, azyclovir, amfotericin B dan lain-lain.² Hingga saat ini belum ada obat yang secara spesifik mengatasi kerusakan ginjal yang disebabkan oleh obat. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan obat herbal yang dapat digunakan sebagai nefroprotektor. Salah satu obat herbal yang memiliki efek nefroprotektor atau efek menghambat kerusakan ginjal adalah kulit manggis.³ Kulit buah manggis



yang berpotensi sebagai sumber antioksidan alami belum dimanfaatkan secara optimal dan terbuang sebagai limbah pertanian, padahal produksi buah manggis Indonesia mencapai 108.675 ton pada tahun 2010.⁴

PEMBAHASAN

Melalui penelitian yang dilakukan oleh Chaverri *et al* (2008) telah disimpulkan beberapa manfaat yang dimiliki oleh ekstrak kulit manggis diantaranya adalah antioksidan, antiinflamasi dan antialergi.⁵ Penelitian yang dilakukan Nabandith *et al* (2004) menyebutkan bahwa kulit buah manggis memiliki efektivitas sebagai anti-mikroba.⁶ Kulit buah manggis juga dapat digunakan sebagai nefroprotektor dengan kandungan yang terdapat di dalamnya, terutama kandungan *Xanthone*.

Antioksidan

Penelitian yang dilakukan oleh Jung HA *et al* (2006) terhadap aktivitas antioksidan dari semua senyawa kandungan kulit buah manggis didapatkan bahwa hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa-senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah *8-hidroksikudraxanton*, *gartanin*, *alphamangostin*, *gamma-mangostin* dan *smeathxanton*. A. *Xanthone* merupakan kelompok polifenolik yang terdapat pada tumbuhan dan telah terbukti memiliki aktivitas biologi dan farmakologi medis.⁷ Derivatnya antara lain adalah senyawa α , β dan γ -mangostin, nor-mangostin dan gartarin yang diekstrak dengan berbagai larutan yang berbeda dan kemampuannya sebagai antioksidan dapat diukur dengan beberapa assay yang berbeda, antara lain *Ferric Reducing*

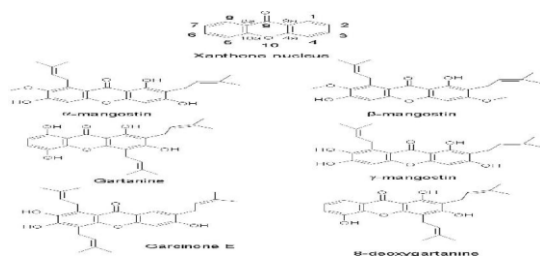
Ability of Plasma (FRAP) assay.^{8,9} Senyawa α -mangostin dan γ -mangostin merupakan komponen utama dalam ekstrak kulit buah manggis, tergantung dari jenisnya dengan struktur kimia yang berbeda-beda.¹⁰ Kadar *xanthone* berbeda tergantung pada kualitas buah, di mana kadar terbesar didapatkan pada buah dengan kulit burik atau kasar yakni sebesar 23,544 μ g/g ekstrak, sedangkan pada buah besar dengan kulit mulus mengandung kadar *xanthone* sebesar 18,502 μ g/g ekstrak, buah kecil sebesar 20,434 μ g/g dan buah dengan kulit mengandung getah kuning 15,289 μ g/g ekstrak. Buah dengan kulit burik terjadi akibat adanya serangan hama atau akibat kerusakan fisik. Dalam kondisi tersebut *xanthone* berperan sebagai mekanisme pertahanan dalam mencegah terjadinya stres akibat serangan hama tersebut atau kerusakan fisik. Namun demikian, sifat sebagai antioksidan yang diuji dengan menggunakan DPPH sebagai sumber radikal bebas, ekstrak methanol kulit buah manggis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kualitas buah.¹¹

Penelitian yang dilakukan oleh Zarena dan Sankar menguji aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah manggis yang diekstrak dengan berbagai macam pelarut dengan menggunakan metode DPPH. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak ethyl asetat dan aseton didapatkan IC₅₀ masing-masing sebesar 30,01 μ g/ml dan 33,32 μ g/ml, yang mengindikasikan sebagai sumber antioksidan yang baik dengan cara mendonasikan elektron kepada radikal bebas untuk membentuk produk stabil sehingga tidak menimbulkan reaksi berantai.⁹

Penelitian yang dilakukan Moongkarndi, melaporkan bahwa



ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan.¹² Hasil penelitian tersebut diteruskan oleh Weecharansan *et al* (2006) dengan melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50%, etanol 95% dan etil asetat. Metode yang digunakan pada penelitiannya adalah penangkaan radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil. Dari hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas, dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar. Berkaitan dengan aktivitas antioksidan tersebut, kedua ekstrak tersebut juga mampu menunjukkan aktivitas neuroprotektif pada sel NG108-15. Hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa-senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah 8 hidroksikudraxanton, gartanin, α -mangostin, γ -mangostin dan smeathxanton A.¹³



Gambar 1. Inti Xanthone dan Beberapa Golongan Xanthone.⁵

Antimikroba

Ekstrak kulit buah manggis memiliki sifat antimikroba terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Streptococcus epidermis* yang umumnya menginfeksi sebacea di permukaan kulit.⁶ Senyawa aktif xanthones memiliki derivat yaitu α -mangostin yang berfungsi sebagai

antibakteri. α -mangostin ini dapat meningkatkan aktifitas sel-sel fagositik.¹⁴

Akar dan batangnya juga mengandung flavonoid dan polifenol, senyawa golongan flavonoid dari beberapa bahan alam dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri. Mekanisme kerja flavonoid diduga dengan mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membran sel. Komponen lain seperti kuinon, asam karboksilat, dan hidrokarbon aromatik terhalogenasi ikut juga berperan sebagai antimikroba dari fraksi etil asetat ekstrak metanol kulit buah manggis.¹⁴

Berdasarkan hasil penapisan fitokimia dari kulit manggis diketahui bahwa kulit buah manggis mengandung alkaloid, saponin, triterpenoid, flavonoid, glikosida, dan steroid yang menunjukkan aktivitas antibakteri. Berdasarkan hasil uji antibakteri terhadap isolat 2 bakteri gram positif dan 2 bakteri gram negatif ternyata ekstrak kulit buah manggis membentuk zona penghambatan pada gram positif sedangkan pada gram negatif hanya membentuk zona hambat partial. Hal ini disebabkan karena membran luar fosfolipid yang ada pada bakteri gram negatif mampu menahan komponen kimia yang bersifat antibakteri menembus ke dinding sel.¹⁵

Antiinflamasi

Beberapa uji pra-klinik pada hewan coba tikus menunjukkan manfaat dari zat aktif *alphamangostin* (derivat xanthones) sebagai chemopreventive pada lesi praneoplastik kolon. Dari penelitian Nakatani *et al* (2004) dibuat kesimpulan bahwa gamma mangostin secara langsung menghambat aktivitas enzim *Ikappa B kinase*, untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen COX-2 (gen target NF-kappaB), menurunkan produksi PGE2 dalam proses inflamasi, γ -mangostin terhadap sintesa PGE2 dan



siklooksigenase (COX). *γ-mangostin* menghambat secara poten pelepasan PGE₂. PGE₂ dan jalur *siklooksigenase* merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi. *γ-mangostin berfungsi untuk* menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE₂ dalam mikrosomal, ini ada kemungkinan penghambatan pada jalur *siklooksigenase* sehingga proses inflamasi bisa dihambat.¹⁶

Mekanisme aksi nefroprotektor ekstrak kulit buah manggis

Adapun kandungan utama kulit manggis yang memiliki efek nefroprotektor adalah *xanthon*. *Xanthon* merupakan senyawa *ketin siklik polifenol* dengan rumus molekul C₁₅H₈O₂ yang memiliki aktifitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi.¹⁷

Menurut Yatman, proses antioksidan melalui reaksi oksidasi dan reduksi yang membentuk radikal bebas yang bersifat oksidator dengan oksigen yang reaktif, karena kereaktifannya, radikal bebas akan mengoksidasi zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh, sehingga menyebabkan sejumlah jaringan tubuh rusak. Oleh karena mudah teroksidasi, radikal bebas, dalam hal ini *radikal peroksil* (ROO) akan mengoksidasi *xanton* dengan cepat, sehingga *radikal peroksil* itu akan berubah menjadi R-H. Perubahan itu terjadi karena molekul oksigen direduksi oleh *garsinon B* sebagai derivat *xanton*, reaksinya dapat menghambat radikal bebas dari berbagai jenis.¹⁸

Antioksidan dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid baik pada tahap inisiasi, propagasi maupun pada tahap terminasi. Pada tahap inisiasi, peroksidasi lipid dapat dicegah oleh peredam radikal bebas. Sementara pada tahap propagasi diputus oleh peredam radikal peroksi seperti antioksidan

flavonoid. Sedangkan pada tahap terminasi, radikal lipid, radikal lipid peroksi, dan radikal alkoksil diredam oleh antioksidan fenol.¹⁹

Uji toksisitas ekstrak kulit manggis

Ekstrak kulit buah manggis juga diketahui relatif aman. Penelitian tentang toksisitas ekstrak 95% ethanol kulit buah manggis pada tikus Sprague-Dawley, baik dosis akut (dosis 2; 3, dan 5 g/kg bb) maupun dosis subakut (dosis 0; 50; 500, dan 1000 mg/kg bb selama 28 hari) tidak menunjukkan mortalitas maupun tanda-tanda abnormalitas klinis organ paru, jantung, hati, limfa, adrenal, ginjal, testis dan ovarium, maupun parameter biokimia lainnya.²⁰ Chivapat *et al* (2011) meneliti pemberian ekstrak etanol kulit buah manggis dengan dosis 0 ; 10; 100 ; 500, dan 1000mg/kgbb/hari selama enam bulan pada tikus Wistar menyimpulkan bahwa, walaupun pemakain dosis sampai 1000mg/kg bb selama enam bulan tidak menunjukkan tanda-tanda farmakotoksik dan abnormalitas yang jelas, namun demikian pemakaian dosis 500 mg/kg bb dalam waktu lama tidak disarankan karena menyebabkan peningkatan alanine transaminase, *blood urea nitrogen* dan creatinin yang merupakan indikasi terjadinya gangguan fungsi hati dan ginjal.²¹

SIMPULAN

Ekstrak kulit buah manggis merupakan salah satu alternatif yang dapat dimanfaatkan sebagai nefroprotektor karena didalamnya terkandung *xanthon* yang terutama berfungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang reaksinya dapat menghambat *jalur siklooksigenase*.



DAFTAR PUSTAKA

1. Schnellmann RG. Toxic Responses of The Kidney. Dalam: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology. Ed. 6. Kansas: McGraw Hill; 2001.
2. Sofa C. Antibiotik Nefrotoksik: Penggunaan Pada Gangguan Fungsi Ginjal. Devisi ginjal hipertensi bagian ilmu penyakit dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang. 2007.
3. Nugroho. Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dari kulit buah yang terbuang hingga menjadi kandidat suatu obat. Majalah obat tradisional. FK UGM: Yogyakarta; 2007. hlm. 3-5.
4. Dirjen Hortikultura. Strategi Peningkatan Kualitas dan Kuantitas Hortikultura untuk Ekspor. Kementerian Pertanian RI. Jakarta. 2011.
5. Pedrazza-Chaverri J, Cardenas-Rodriguez N, Orozco-Ibarra M, Perez-Rojas JM. Food and Chemical Toxicology. Medicinal properties of mangosteen. 2008; 46(33):27-39.
6. 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 the rat. Asian Pac J Cancer Prev. 2004; 5(4):433-8.
7. Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). J Agric Food Chem. 2006; 22;54(6):2077-82.
8. Pinto MM, Sousa ME, Nascimento MS. Xanthone derivatives: new insights in biological activities. Curr Med Chem. 2005; 12(21):2517-38.
9. Zarena AS, Sankah KU. A study of antioxidant properties from *Garcinia mangostana* L. pericarp extract. Acta Scientiarum Polonorum, Technol Aliment. 2009; 8:23-34.
10. Pothitirat W, Gritsanapan W. Quantitative analysis of total mangostins in *Garcinia mangostana* fruit rind. J Health Res. 2008; 22:161-6.
11. Kurniawati A, Poerwanto R, Sobir, Effendi, Cahyana H. Evaluation of Fruit Characters, Xanthenes Content, and Antioxidant Properties of Various Qualities of Mangosteens (*Garcinia mangostana* L.) J. Agron. Indonesia. 2010. 38 (3): 232 -7.
12. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (Mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. J Ethnopharmacol. 2004; 90(1):161-166.
13. Weecharansan W, Opanasopit P, Sukma M, Ngawhirunpat T, Sotanaphun U, Siripong P. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). Med Princ Pract. 2006; 15(4):281-287.
14. Putra, INK. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Serta Kandungan Senyawa Aktifnya. J. Teknol. Dan Industri Pangan. 2010. 21(1): 1-5.
15. Poeloengan M, Pratiwi. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). Media Litbang Kesehatan. 2010. 20(2): 65-69.
16. Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, Ohizumi Y. Inhibition of histamine release and prostaglandin e2 synthesis by mangostin in: Chaverri JP, Rodriguez NC, Ibarra MO, Rojas JMP. pp. 2004; 34: 344-47.
17. Nurchasanah. Khasiat sakti manggis tumpas berbagai penyakit. Dunia Sehat: Jakarta. 2013. Hlm. 5-84.
18. Yatman E. Kulit buah manggis mengandung xanton yang berkhasiat tinggi. Wawasan: Universitas Borobudur. 2012; 29(324):2-9.
19. Middleton Jr, Kandaswami C, Theoharides. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. Pharmacological Review. 2000. 52: 673-751.
20. Jujun P, Pootakham K, Pongpaibul Y, Duangrat C, Tharavichitkul P. Acute and Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study of *Garcinia mangostana* Linn. Rind Extract. CMU. J. Nat. Sci. 2008. 7(2):199-208.
21. Chivapat S, Chavalittumrong P, Wongsinkongman P, Phisalpong C, Rungsipipat A. Chronic Toxicity Study of *Garcinia*



mangostana Linn. Pericarp Extract. Thai. J. Vet.
Med. 2011. 41(1): 45-53.

