

ABSTRAK

Kulit manggis telah dilaporkan bahwa mempunyai manfaat menurunkan LDL yang sering menyertai penyakit DM. Kulit buah manggis mengandung xanthone yang mengandung banyak antioksidan yang dipercaya dapat menurunkan kadar LDL. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar LDL pada tikus putih yang diinduksi alloxan. Penelitian ini menggunakan eksperimental murni control group design. Objek penelitian adalah tikus jantan galur dawley berjumlah 25 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok. Tiap kelompok akan diberi perlakuan yaitu kelompok pertama tidak diberi perlakuan. Kelompok kedua diberi glibenklamid 0,09 mg/200kg Bb. Kelompok ketiga, keempat dan kelima diberi ekstrak kulit manggis dengan dosis 50,100,200 mg/kg BB. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Data diuji menggunakan paired t-test dan one way anova. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata pada kelima kelompok dengan sig. 000 ($p < 0.05$). Berdasarkan uji post hoc tukey, tidak ada perbedaan rata-rata yang signifikan antara D(50) dengan K(-) sig .061 ($p < 0.05$), dan tidak ada perbedaan rata-rata yang signifikan antara D(200) dengan K(+) dengan sig .282 ($p < 0.05$). Dari ketiga dosis yang paling efektif adalah dosis 200mg/kg Bb. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ketiga dosis ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar LDL.

Keywords : LDL, Kulit Manggis, Alloxan

ABSTRACT

Mangosteen pericarp has been revealed that benefits in decreasing LDL level that often accompany DM disease. Mangosteen pericarp contains xanthone that act as antioxidant. The aim of this study was to determined whether extract of mangosteen pericarp can decreased LDL level or not in white male rats that induced by alloxan. The methode that used is true experimental control group design. The object of research are the male rats and were divided into 5 groups . The first group is not treated or negative control . The second group was given as a positive control glibenclamide 0.09 mg/200kg BW. The third, fourth and fifth of the groups were given the mangosteen pericarp extract with the dozes of 50, 100, and 200mg/body weight. The treatment was given for 14 days . Analytic of the data using paired t-tes and one way Anova. The results revealed that extract of mangosteen pericarp can reduce LDL level and there are the average differences significantly among 5 groups with sig .000. Post hoc test showed that all groups have the average difference significantly except the third group and the first, that they have no the average difference significantly with sig .061 ($p < 0.05$) and the fifth and the second group have no the average difference significantly with sig .282 ($p < 0.05$). Among three dozes, the doze of 200mg/KgBB is the most effective. Its concluded that all of doses of extract of mangosteen pericarp can reduce LDL level.

Keywords : LDL, Extract of Mangosteen pericarp, Alloxan

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronik sebagai hasil dari gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kelainan pada sekresi atau kerja insulin tersebut menyebabkan hiperglikemia, resisten insulin sehingga dapat mengakibatkan adanya keabnormalitasan dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. resisten insulin dan DM tipe 2 dihubungkan dengan keabnormalan lipoprotein termasuk rendahnya HDL, dominannya LDL partikel kecil, dan meningkatnya trigliserida.¹ Hal ini terutama naiknya kadar LDL dapat menjadi faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular.²

Estimasi prevalensi diabetes mellitus (DM) pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030.³ Pengobatan diabetes mellitus adalah pengobatan menahun dan seumur hidup. Pengobatan diabetes mellitus seperti

penggunaan insulin dan obat antidiabetes oral harganya relatif lebih mahal karena penggunaannya dalam jangka waktu lama dan dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, perlu dicari obat yang efektif, efek samping yang relatif rendah dan obat dengan harga yang murah.⁴

Penderita diabetes mellitus memerlukan asupan antioksidan yang tinggi karena antioksidan tersebut dapat menangkal senyawa oksigen reaktif yang merupakan cikal bakal meningkatnya ROS dan menyebabkan peningkatan stress oksidatif.⁵ Salah satu tumbuhan yang berefek sebagai antidiabetes mellitus sekaligus mengandung antioksidan tinggi adalah tumbuhan manggis yang terletak pada kulit buah manggis.^{6 7} Dari hasil skrining aktivitas antioksidan dari senyawa senyawa tersebut, yang menunjukkan aktivitas poten adalah : 8-hidroksikudraxanton, gartanin, alpha-mangostin, gamma-mangostin.⁸ Turunan xanthone yaitu mangostin juga memiliki kemampuan untuk menurunkan lipolisis, meningkatkan

aktifitas lipoprotein lipase dan menurunkan pembentukan kolestrol LDL sehingga kolesterol menurun.⁹

Bahan dan Cara

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan pre-post test control group design. Dalam aplikasinya penggunaan ekstrak kulit manggis sebagai variabel bebas, dan kadar LDL sebagai variabel tergantung. Penelitian ini berlangsung di dua tempat, pembuatan ekstrak kulit manggis di Lab. Penelitian Farmasi, dan perlakuan terhadap hewan uji di laboratorium gizi dan pangan. Obyek penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Spargue Dawley. Setelah itu tikus dipilih sesuai kriteria inklusi yaitu usia sekitar 2 bulan, memiliki berat badan 150-200 gram, berjenis kelamin. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 25 ekor, dan masing-masing kelompok 5 ekor. Hasil tersebut berdasarkan rumus besar sampel eksperimental, yaitu $(t-1)(r-1) \geq 15$.¹⁰ Jadi, sampel tiap kelompok berjumlah 5 ekor tikus atau lebih.

Sebagai variabel bebas adalah ekstrak kulit manggis yang diberikan 1 kali sehari selama 14 hari dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, sedangkan variabel terikat adalah kadar LDL.

Alat dan bahan yang digunakan adalah Alloxan, aquades, glibenklamid, serum darah, buah manggis (ekstrak kulit manggis), etanol 70%, Na-CMC 0,5 %, neraca analitik, blender, kain saring, tabung saringan, sonde, pipet, gelas kaca, spuit.

Pembuatan Ekstrak Manggis

Pembuatan ekstrak dalam penelitian ini menggunakan metode maserasi. Kulit manggis yang telah dikupas bersih, kemudian dipotong kecil-kecil dan dikeringkan di udara terbuka. Selanjutnya, potongan kulit manggis diblender dan dijadikan serbuk simplisia. Serbuk kulit manggis disari dengan penyari etanol 70% menggunakan metode maserasi yaitu dengan merendam serbuk simplisia dalam etanol 70% hingga 2 cm dari permukaan serbuk simplisia selama 5 x 24 jam. Selama maserasi, sesekali serbuk diaduk agar penyarian sempurna. Selanjutnya,

serbuk disaring dan diambil sarinya. Serbuk diremaserasi menggunakan penyaring yang sama selama 7 hari. Filtrat diuapkan dengan rotary evaporator hingga menghasilkan ekstrak kental.

Pengelompokan Hewan Uji

Masing masing kelompok akan diberi perlakuan sebagai berikut untuk kelompok I (kontrol negatif) hanya diberi 2 ml Na-CMC 0,5 %, kelompok II (kontrol positif) diberikan glibenklamid 1 kali sehari selama 14 hari masing-masing 0,09 mg/200grBB ditambahkan 2 ml Na-CMC 0,5 %, kelompok III, IV dan V diberi ekstrak kulit manggis dengan dosis masing-masing 50% mg/kg BB tikus.

Pengambilan sampel darah awal

Pengambilan sampel darah pertama di lakukan setelah hewan uji di adaptasikan 3 hari. Sampel darah diambil pada pleksus retroorbitalis tikus. Sebelum pengambilan darah hewan uji berpuasa selama 8-12 jam. Pengambilan sampel darah awal ini di gunakan untuk melihat kadar glukosa darah normal pada hewan uji sebanyak 1,5 ml.

Induksi Alloxan

Setelah pengambilan sampel darah awal, semua hewan uji diinduksi Alloxan. Alloxan disuntikan dengan dosis 80mg/kgBB tikus secara intraperitoneal agar menderita diabetes mellitus tipe II. Tiap 80 mg/kgBB alloxan ditambahkan ke 2 ml Na-CMC 0,5 %. Alloxan disuntikan secara intraperitoneal pada tikus, dihitung dengan rumus :

$$\text{Dosis alloxan/hewan} = \frac{\text{berat hewan (g)}}{1000g} \times 80mg$$

Selanjutnya di lakukan pemeriksaan kadar LDL sebagai sampel ke-1 sebelum perlakuan.

Pemberian Glibenklamid

Kelompok II dari hewan uji yang diinduksi alloxan diberi glibenklamid dengan dosis 0,09mg/200gr BB dan ditambahkan ke 2 ml Na-CMC 0,5 % dimana didapat dari hasil konversi dari dosis manusia yaitu 5mg/kgBB. Hasil konversi dosis glibenklamid manusia pada hewan uji (mg/200grBB) = $5mg \times 0,018 = 0,09mg/200grBB$

Dosis Gilbenklamid per ekor =
$$\frac{\text{berat hewan}(g)}{200g} \times 0,09 \text{ mg}$$

Pemberian perlakuan ekstrak kulit manggis

Kelompok III, IV, dan V dari hewan uji yang di induksi alloxan diberi ekstrak kulit manggis masing masing dengan dosis 50mg /kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB dan masing masing ditambahkan ke 2 ml Na-CMC 0,5% agar larutannya homogen, dan diberikan selama 14 hari.

Pengambilan data

Pengambilan data dilakukan 3 kali. Sampel darah vena diambil di bagian pleksus retroorbitalis tikus spargue dawley untuk pemeriksaan kadar LDL. Sampel darah yang akan diperiksa adalah serum darah puasa, sehingga hewan uji harus di puasakan terlebih dahulu sebelum pengambilan sampel darah. Waktu pengambilan sampel adalah sebelum hewan uji diinduksi aloxan, 48 jam setelah diinduksi alloxan, dan setelah 14 hari pemberian perlakuan.

Analisis Data

Pengukuran kadar LDL menggunakan metode enzimatik LDL Kolesterol CHOD-PAP dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 500nm. Kadar LDL ditentukan dengan rumus sebagai berikut :

Kadar Kolesterol disupernatan =

$$\frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standar}} \times \text{Konsentrasi standar (mg /dl)}$$

Keterangan :

1. $\Delta A \text{ sampel}$ = Absorbansi sampel – Absorbansi blanko
2. $\Delta A \text{ standar}$ = Absorbansi standar – Absorbansi blanko
3. Konsentrasi standar = 200mg/dl atau 5,2 mmol/l

Kadar LDL Kolesterol = Total kolesterol (mg/dl) – Kolesterol disupernatan (mg/dl). Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan seperangkat komputer dengan analisis menggunakan uji Paired Sample T-Tes untuk pre-post test alloxan dan dilanjutkan dengan uji one way ANOVA untuk mengetahui perbedaan rata-rata.

Hasil dan pembahasan

Hasil pengukuran kadar rerata LDL pada masing-masing kelompok sebelum dan sesudah perlakuan alloxan disajikan pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Pre-post tes Alloxan untuk LDL

Kelompok	Pre alloxan (mg/dl)	Post alloxan (mg/dl)
K (-)	24.78 ± 3.11	66.50 ± 1.64
K (+)	25.27 ± 3.28	62.73 ± 4.47
D (50)	30.06 ± 7.10	64.55 ± 2.12
D (100)	28.09 ± 6.51	71.97 ± 3.61
D (200)	25.64 ± 3.93	74.28 ± 3.02

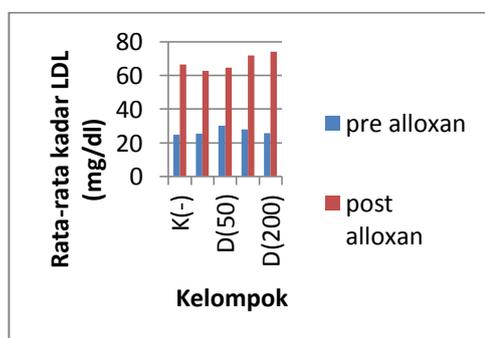


Diagram 1. Rata-rata kadar LDL pre-post test Alloxan

Pada Tabel 1. Tampak bahwa kadar LDL sebelum diberi alloxan

dan sesudah mengalami kenaikan. Selanjutnya data diuji dengan uji wilcoxon menunjukkan peningkatan yang signifikan dengan sig. 000.. Artinya terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan kadar LDL sebelum dan sesudah diberi alloxan

Tabel 2. Pre post induksi alloxan untuk glukosa

Kelompok	Pre- alloxan (mg/dl)	Post- alloxan (mg/dl)
K(-)	73.01 ± 1.61	197.23 ± 6.17
K(+)	77.99 ± 3.08	188.83 ± 5.11
D(50)	82.27 ± 2.42	181.99 ± 9.89
D(100)	75.02 ± 3.68	184.33 ± 2.81
D(200)	84.10 ± 1.49	183.11 ± 7.31

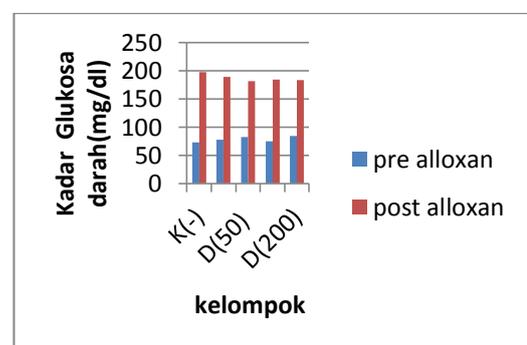


Diagram 2. Rata-rata kadar glukosa darah (mg/dl)

Tabel 2. Menunjukkan bahwa kadar glukosa darah pada hewan uji mengalami kenaikan setelah induksi alloxan sehingga dapat dikatakan bahwa hewan uji sudah dalam keadaan diabetik dengan hasil uji statistik menggunakan paired t-test dengan $p < 0.05$ pada semua kelompok. Artinya terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan pada kenaikan kadar glukosa sebelum dan sesudah diberi alloxan.

Tabel 3. Kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan

Kelompok	Post Alloxan (mg/dl)	Post Perlakuan (mg/dl)
K (-)	66.50 ± 1.64	69.6560 ± 2.21
K (+)	62.73 ± 4.47	46.2320 ± 3.48
D (50)	64.55 ± 2.12	64.1740 ± 2.20
D (100)	71.97 ± 3.61	58.1920 ± 2.09
D (200)	74.28 ± 3.02	42.3660 ± 4.29

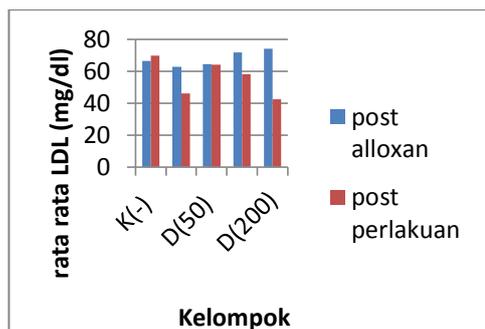


Diagram 3. Rata-rata kadar LDL sebelum dan sesudah perlakuan

Tabel 3. diatasi adalah tabel kadar LDL setelah diberi perlakuan selama 14 hari. Menunjukkan pada kelompok I, LDL naik karena tidak diberi perlakuan, untuk kelompok II sampai kelompok V mengalami penurunan kadar LDL.

Tabel 4. Rata-rata Kadar LDL post terapi

Kelompok	N	Rata-rata Kadar LDL post terapi (mg/dl) ± SD
K (-)	5	69.65 ± 2.21
K (+)	5	46.23 ± 3.48
D (50)	5	64.17 ± 2.20
D (100)	5	58.19 ± 2.09
D (200)	5	42.36 ± 4.29
Total Rerata	25	56.12 ± 10.9

*N: jumlah hewan uji

Pada tabel 4. menunjukkan bahwa rerata kadar LDL yang paling kecil setelah diberi perlakuan adalah pada kelompok dosis 200mg/kg BB dan

dosis inilah yang paling optimal dalam menurunkan LDL.

Selanjutnya data diuji dengan ANOVA, didapat sig .000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan rata-rata pada seluruh kelompok. Lalu dilakukan uji analisa Post Hoc Tukey untuk mengetahui kelompok mana saja yang mempunyai perbedaan rerata. Didapatkan hasil bahwa seluruh kelompok menunjukkan perbedaan rata-rata yang signifikan kecuali kelompok kontrol positif dengan ekstrak kulit manggis dosis 200mg/kgBB karena nilai sig .282 ($p < 0,05$) dan kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 50mg/kgBB dengan sig .061. Itu artinya antara kelompok kontrol positif dengan dosis 200mg/kgBB tidak ada perbedaan rerata yang signifikan atau bisa dikatakan dua kelompok tersebut mempunyai efek

yang sama dalam menurunkan kadar LDL. Antara kelompok kontrol negatif dan dosis 50mg/kgBB yang hasilnya tidak signifikan dapat dikatakan bahwa dosis 50mg/kgBB belum dapat menurunkan kadar LDL secara signifikan atau tidak ada pengaruh pemberian dosis 50mg.kgBB.

Kulit manggis kaya akan kandungan senyawa xanthone. Turunan xanthone yakni alfa-mangostin dan gama mangostin memiliki aktivitas antilipid, antioksidan dan antiinflamasi. Sebagai antiinflamasi alfa-mangostin dan gamma-mangostin dapat menekan dan mengurangi produksi ekspresi TNF- α dan NO (nitrit oksida). Kadar NO dapat meningkat pada keadaan hiperlipid karena adanya stimulasi dari makrofag.¹¹ Alfa-mangostin mampu menghambat proses oksidasi

lipoprotein densitas rendah (LDL) yang sangat berperan dalam aterosklerosis.¹² Zat aktif xanthone menghambat terjadinya oksidasi LDL menjadi LDL teroksidasi yang berikatan dengan reseptor scavenger-A yang terdapat di makrofag.¹³ Apabila oksidasi LDL dihambat, maka pembentukan formasi foam cell oleh makrofag akan menurun sehingga dapat mengurangi resiko terjadinya aterosklerosis. Seperti diketahui efek stress oksidatif pada DM tipe 2 dapat menyebabkan disregulasi pada jaringan adipose sehingga terjadi gangguan metabolise lemak yakni tingginya lipolisis sehingga LDL pada darah meningkat. Stress oksidatif dapat membentuk ROS dan berefek terjadi pembentukan ekspresi *Tumour necrosis factor- α* (TNF- α) yang akan memperparah oksidasi LDL oleh

makrofag. Pemberian xanthone sebagai antioksidan menunjukkan dapat menangkap radikal bebas, mengurangi stress oksidatif, menurunkan ekspresi TNF- α .¹⁴ Alfa-mangostine juga dapat meningkatkan aktifitas enzim lipoprotein lipase yang kemudian akan meningkatkan katabolisme VLDL.¹⁵ Apabila banyak VLDL yang mengalami katabolisme, trigliserida akan dipecah menjadi FFA dan gliserol sehingga kadarnya di dalam darah akan menurun. VLDL yang dikatabolisme oleh enzim lipoprotein lipase juga akan mengurangi pembentukan LDL sehingga kadar LDL dapat menurun di darah. Dalam penelitiannya tentang efek ekstrak kulit manggis terhadap kadar HDL dan LDL pada tikus aterogenik membuktikan bahwa kulit manggis berguna sebagai antilipid dan

antikolesterol karena mengandung senyawa xanthone dapat meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang menyebabkan peningkatan katabolisme VLDL. VLDL yang kaya trigliserida akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol. Hasil samping penguraian ini berupa kolesterol, fosfolipid dan apoprotein yang akan dipindahkan ke HDL. Akibatnya, kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL akan menurun dan kadar HDL meningkat. Meningkatnya enzim lipoprotein lipase yang mengkatabolisme VLDL menjadi HDL. LDL menurun penguraian VLDL yang menjadi HDL sehingga kadar HDL menjadi normal dan mekanisme homeostasis dalam tubuh membuat hidrolisis HDL menjadi LDL juga normal sehingga penurunan LDL terjadi sesuai

dengan pengaturan tubuh terhadap keberadaan HDL.¹⁶

Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut :

Pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 50, 100, 200 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar LDL pada tikus putih jantan. Dosis yang paling optimal dalam menurunkan LDL adalah dosis 200 mg/kg BB.

Daftar Pustaka

1. Ronald M. Krauss, MD. (2004). Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care, Volume 27, Number 6, 1496-1504*
2. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, et al. (2002) LDL particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation*; 106: 1930–1937.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.(2010).Global Estimates of The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research And Clinical Practice*; 87, pp.4-14. Diakses tanggal 1 Maret 2012

4. Dalimartha, S. (2000). 36 Resep Tumbuhan Obat Untuk Menurunkan Kolesterol. Jakarta: Penebar Swadaya
5. Baynes, J.W., Thorpe, S.R 1999 Role of oxidative stress in diabetic complication. *Diabetes* 48: 1-9
6. Chaverri, J.P., Rodriguez, N.M., Ibarra, M.O., dan Rojas, J.M.P. (2008). Medicinal Properties of Mangosteen. *Journal Food and Chemical Toxicology*. (46): 3227-3239
7. Santoso, S.S., dan Media, Y. (2003). Obat Tradisional Untuk Penyembuhan Penyakit Diabetes Mellitus Dari Pengobat Tradisional (BATTRA) Jurnal Ekologi Kesehatan. 2(2): 239-248.
8. Jung, H.A., Su B.N., W.J. Kelle, R.G. Mehta and A.D. Kinghorn. 2006. Antioxidant xanones from pericarp of garcinia. *J. Agric Food Chem* Mar 22:54(6):2277-82
9. Asari H. (2012). Pengaruh Ekstrak Kulit Pericarp Manggis (*Garcinia Mangostana L.*) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Diakses tanggal 23 April 2013
10. Supranto, J. 2000. Statistik : Teori dan Aplikasi, Edisi Keenam. Jilid 1. Erlangga. Jakarta.
11. Chen LG, Yang LI, Wang CC, Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia Mangostana*. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:688-93
12. Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. (2003). Comparison of the associations of apolipoprotein B and low density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*; 108: 2312-6.
13. Guyton, AC. dan Hall, JE. 2007 *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* ed.11. Terjemahan oleh irawati...(et al). Jakarta: ECG. Iswari, 2007;
14. Tiwari, A.K., J.M. Rao.(2002) Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospect. *Current Science*; vol 83, 1 (30-38).
15. Dachriyanus, Katrin, Delpa O., Elnas, Olvia. 2007. Uji Efek Amangostin terhadap Kadar Kolesterol Total, Trigliserida, Kolesterol HDL, dan Kolesterol LDL Darah Mencit Putih Jantan serta Penentuan Lethal Dosis 50 (Ld50). *Jurnal Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Andalas* 12(2)
16. Cyntia, Linda Oktaviana Suci. 2011. Effect of Peroral Mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) Pericarp Extract on the Serum HDL and LDL Level of Atherogenic Wistar Strain Rats (*Rattus Norvegicus*). Medical Faculty of Brawijaya University.