

Potensi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.)
Buatan Pabrik Terhadap Peningkatan Aktivitas Mikrobisidal
Sel Neutrofil yang Dipapar *Streptococcus mutans*
(*The Potency of Manufactured Mangosteen Peel Extract (Garcinia mangostana* L.)
Towards Increased Neutrophil Microbicidal Activity Exposed to Streptococcus mutans)

Hamidah Azzahra¹, Peni Pujiastuti², Purwanto³

¹Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

²Bagian Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

³Bagian Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

Jln. Kalimantan 37, Jember 68121

e-mail: azzahra.hamidah@gmail.com

Abstract

Neutrophils are the first non-specific immune cells that successfully overcome the presence of antigens, starting with attachment and then terminate the antigen by phagocyte process. Mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana* L.) possesses a compound that contains pharmacological activity. The purposes of this study were to determine the benefits of manufactured mangosteen peel extract toward increased neutrophil microbicidal activity and the most effective concentration in increasing neutrophil microbicidal activity exposed to *S. mutans*. Microbicidal activity of neutrophil cells was tested by firstly taking blood isolate neutrophils from peripheral veins of healthy people, secondly incubated with mangosteen peel extract, thirdly exposed to *S. mutans*, fourthly subcultured on a BHI-A medium, then incubated for 24 hours, and finally calculated the number of colonies by using colony counter. Results of the data were analyzed by using Kolmogorov-Smirnov, Levene, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney. The results showed each treatment group had significant difference with value of 0,001 ($p < 0,05$). The treatment group incubated with the mangosteen peel extract had less number of colonies compared to the group which was not given mangosteen peel extract. In conclusion, the mangosteen peel extract could increase neutrophils microbicidal activity that was exposed to *S. mutans*.

Keywords: mangosteen (*Garcinia mangostana* L.), microbicidal, neutrophil

Abstrak

Neutrofil merupakan sel pertahanan tubuh non spesifik yang pertama kali mengatasi adanya antigen, diawali dengan perlekatan dan selanjutnya memfagosit antigen tersebut. Ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) memiliki senyawa yang mengandung aktivitas farmakologis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui manfaat ekstrak kulit buah manggis buatan pabrik terhadap peningkatan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil dan konsentrasi yang paling efektif dalam meningkatkan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang dipapar *S. mutans*. Aktivitas mikrobisidal sel neutrofil diuji dengan cara mengambil isolat neutrofil dari darah vena perifer orang sehat, kemudian diinkubasi dengan ekstrak kulit buah manggis dan dipapar dengan *S. mutans*, setelah itu subkultur pada medium BHI-A, diinkubasi selama 24 jam, dan dihitung jumlah koloni dengan menggunakan colony counter. Data dianalisa menggunakan Kolmogorov-smirnov, Levene, Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney. Hasil penelitian menunjukkan masing-masing kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai 0,001 ($p < 0,05$). Kelompok yang diinkubasi dengan ekstrak kulit buah manggis memiliki jumlah koloni lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan ekstrak kulit buah manggis. Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang dipapar *S. mutans*.

Kata kunci: manggis (*Garcinia mangostana* L.), mikrobisidal, neutrofil

Pendahuluan

Saat ini berkembang paradigma baru dalam bidang kesehatan, yaitu penggunaan obat tradisional untuk penanggulangan masalah kesehatan. Riset Kesehatan Dasar tahun 2010 menyebutkan 50% penduduk Indonesia menggunakan obat tradisional untuk menjaga kesehatan maupun pengobatan karena sakit. Data ini menunjukkan bahwa obat tradisional sudah diterima oleh masyarakat Indonesia [1]. Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai obat tradisional [2].

Penelitian dan paten produk olahan berbasis buah manggis terus berkembang baik di dalam maupun di luar negeri. Produk olahan manggis yang sudah dipatenkan di luar negeri di antaranya konsentrat dari buah manggis segar utuh yang dicampur dengan bahan pangan lainnya [3] dan bubuk ekstrak yang diproduksi dengan menggunakan evaporator vakum [4]. Produk olahan manggis yang terdaftar di Direktorat Jendral Hortikultura cukup banyak, seperti jus dari buah manggis segar utuh [5], *puree* buah manggis [6], dan bubuk ekstrak kulit buah manggis instan [7].

Selain buah manggis yang dapat dimakan, ternyata kulit buah manggis (KBM) memiliki banyak manfaat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kulit buah manggis mengandung antioksidan kompleks dengan kadar yang tinggi, terutama senyawa fenolik atau polifenol termasuk di dalamnya senyawa *xanton* [8]. KBM mengandung senyawa yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai antiinflamasi, antihistamin, antibakteri, antijamur, antikanker, antihipertensi, antistroke dan terapi HIV [9].

Selain itu, KBM juga menunjukkan aktivitas antimikroorganisme. Suksamrarn *et al* [10] melakukan penelitian potensi antituberkulosa dari senyawa *xanton* yang diisolasi dari kulit buah manggis, dan hasilnya alfa-mangostin, gamma-mangostin dan garsinon B juga menunjukkan aktivitas paling poten pada percobaan ini. Ketiga senyawa tersebut menghambat kuat terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hasil temuan ini ditindaklanjuti oleh peneliti asal Osaka Jepang, Sakagami *et al* [11] yang memfokuskan pada alfa-mangostin, dari hasil penelitian tersebut, alfa-mangostin efektif terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Streptococcus mutans merupakan bakteri anaerob fakultatif gram positif yang merupakan bakteri penyebab karies gigi [12]. Jika lesi karies berlanjut, pulpa dapat terinfeksi mengakibatkan pulpitis. Jika pulpitis tidak diobati dengan baik, infeksi dapat menyebar ke luar apeks gigi mengenai ligamentum periodontal [13]. Beberapa kasus ditemukan *S. mutans* dapat menyebabkan plak aterosklerotik dan penyakit aterotrombotik oleh karena memiliki akses ke sistem sirkulasi, dengan mudah berinvansi ke dalam darah, mampu hidup dan menetap di jaringan plak aterosklerotik [14]. Adanya bakteri yang masuk pada pulpa dan sirkulasi darah merupakan salah satu penyebab terjadinya proses inflamasi [15]. Ketika proses inflamasi berlangsung, akan terjadi suatu reaksi vaskular dimana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih dan mediator kimia akan berkumpul pada tempat terjadinya cedera jaringan atau infeksi [16]. Sel-sel darah putih yang tertimbun, terutama neutrofil dan monosit pada lokasi terjadinya jejas, merupakan aspek terpenting dalam reaksi radang [17].

Neutrofil berfungsi untuk menghilangkan mikroorganisme dengan proses fagositosis [18]. proses fagositosis terdiri dari beberapa tahap secara berurutan yaitu migrasi, penelanan, degranulasi dan mikrobisidal [19]. Meskipun makrofag sering disebut sel pertahanan pertama yang mengenali dan ingesti mikroorganisme, tetapi disebutkan sel tersebut tidak efisien dalam membunuh. Fungsi ini justru dapat dicapai oleh neutrofil, sehingga neutrofil diketahui paling efisien sebagai sel fagosit [20].

Kemampuan meningkatkan aktivitas mikrobisidal dapat berasal dari bahan tertentu. Bahan yang dapat mempunyai efek sebagai imunomodulasi dapat berupa obat-obatan, bahan kimia atau dari bahan alam yaitu tanaman obat. Salah satu bahan alam yang telah diketahui secara empirik sebagai obat adalah manggis [21]. Berdasarkan uraian latar belakang di atas, perlu dilakukan penelitian mengenai potensi ekstrak KBM buatan pabrik terhadap peningkatan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang dipapar *S. mutans*.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Dilaksanakan pada bulan Desember 2013 di Laboratorium Biomedik Bagian Mikrobiologi dan Laboratorium *Bio Science* Rumah Sakit Gigi dan

Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, dengan menggunakan 4 sampel untuk setiap perlakuan. Penelitian ini menggunakan 7 kelompok perlakuan, Kelompok 1 neutrofil diinkubasi dengan penisilin 100% dan dipapar *S. mutans* sebagai kontrol positif, kelompok II neutrofil dipapar *S. mutans* sebagai kontrol negatif, kelompok III neutrofil diinkubasi dengan 100% ekstrak KBM dan dipapar *S. mutans*, kelompok IV neutrofil diinkubasi dengan 75% ekstrak KBM dan dipapar *S. mutans*, kelompok V neutrofil diinkubasi dengan 50% ekstrak KBM dan dipapar *S. mutans*, kelompok VI neutrofil diinkubasi dengan 25% ekstrak KBM dan dipapar *S. mutans*, Kelompok VII 100% ekstrak KBM dipapar *S. mutans*.

Ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak KBM dalam bentuk kapsul (buatan pabrik), sehingga harus diencerkan dengan akuades steril. Pembuatan konsentrasi 100% ekstrak KBM (5gr/5ml), konsentrasi 75% ekstrak KBM (3,75gr/5ml), konsentrasi 50% kapsul ekstrak KBM (2,5gr/5ml), konsentrasi 25% ekstrak KBM (1,25gr/5ml).

Isolasi neutrofil diambil dari darah vena perifer orang sehat (tidak memiliki riwayat kelainan darah dan penyakit sistemik) sebanyak 12 cc, pengambilan darah secara intravena, darah dimasukkan kedalam tabung heparin lalu dipindahkan kedalam 2 tabung falcon masing-masing 6 cc. Siapkan 2 tabung falcon lainnya yang masing-masing telah diisi 3 cc *Histopaque 1119* dan 3 cc *ficoll*. Selanjutnya darah dilapiskan diatas *Histopaque 1119* dan *ficoll*. Sentrifugasi dengan kecepatan 1900 rpm selama 30 menit pada suhu 26°C. Akan terbentuk 6 lapisan berturut-turut dari atas ke bawah adalah plasma, monosit, *ficoll*, granulosit (neutrofil), *Histopaque 1119*, dan eritrosit. Neutrofil dipisahkan dan ditambahkan dengan 1000 µl HBSS, disentrifugasi dengan kecepatan 1400 rpm selama 10 menit pada suhu 26°C. Supernatan diaspirasi, tambahkan 3000 µl HBSS. Amati populasi sel dibawah mikroskop *inverted* dengan perbesaran 400x.

Uji Aktivitas Mikrobisidal dengan cara menyiapkan 3 buah *microplate 12 well* yang telah diberi *cover slip*. Isi setiap *microplate* dengan 100 µl suspensi neutrofil. Tambahkan 1000 µl RPMI, selanjutnya diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C, cuci dengan 1000 µl *medium complete* M199. Tambahkan perlakuan sesuai kelompok. Kelompok I ditambahkan penisilin 100% (kontrol positif), kelompok II tidak diberi ekstrak (kontrol negatif), kelompok III ditambahkan ekstrak KBM 100%, kelompok IV

ditambahkan ekstrak KBM 75%, kelompok V ditambahkan ekstra KBM 50%, kelompok VI ditambahkan ekstrak KBM 25%, dan kelompok VII ditambahkan ekstrak KBM 100%, masing-masing sebanyak 200 µl. Selanjutnya diinkubasi dengan *incubator shaker* pada suhu 37°C selama 5 jam. Dicuci dengan *medium complete* M199 sebanyak 900 µl. Tambahkan 100 µl suspensi *S. mutans* dengan standar 0,5 McFarland pada masing-masing *Microplate*. Inkubasi pada *incubator shaker* selama 5 jam pada suhu 37°C dan 5% CO₂. Uji aktivitas mikrobisidal dengan mengambil resuspensi neutrofil baik kontrol maupun yang sudah diberi perlakuan untuk ditanamkan pada media BHI-A, pengambilan larutan 1000 µl dilakukan dengan menggunakan mikro pipet lalu dituang ke permukaan media BHI-A dan diratakan dengan *spreader*, inkubasi selama 24 jam dengan menggunakan desikator. Pengamatan dan penghitungan hasil dilakukan dengan mengamati pertumbuhan koloni bakteri *S. mutans* pada media BHI-A dan koloni bakteri dihitung menggunakan *colony counter*.

Hasil Penelitian

Hasil rata-rata penghitungan koloni *S. mutans* setelah diberikan perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil penghitungan koloni *S. mutans* setelah diberikan perlakuan

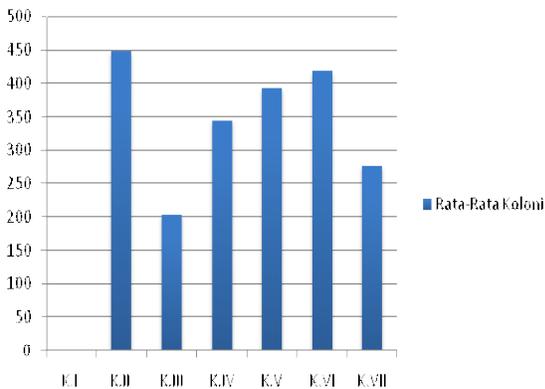
Kelompok Perlakuan	Rata-rata Jumlah Koloni	Standar Deviasi
K.I	0.75	± 0.95
K.II	448.75	± 79.91
K.III	204.25	± 44.10
K.IV	345.00	± 55.54
K.V	393.00	± 6.21
K.VI	419.00	± 15.38
K.VII	276.75	± 18.28

Keterangan:

- K.I : neutrofil + penisilin 100% + *S. mutans*
- K.II : neutrofil + *S. mutans*
- K.III : neutrofil + 100% ekstrak KBM + *S. mutans*
- K.IV : neutrofil + 75% ekstrak KBM + *S. mutans*
- K.V : neutrofil + 50% ekstrak KBM + *S. mutans*
- K.VI : neutrofil + 25% ekstrak KBM + *S. mutans*
- K.VII : 100% ekstrak KBM + *S. mutans*

Dapat dilihat bahwa urutan jumlah koloni bakteri yang paling rendah adalah kelompok III yang diinkubasi dengan 100% ekstrak KBM, lalu kelompok IV yang diinkubasi dengan 75% ekstrak KBM, kelompok V yang diinkubasi dengan 50% ekstrak KBM, dan yang terbesar

kelompok VI yaitu yang diinkubasi dengan 25% ekstrak KBM. Gambar histogram rata-rata jumlah koloni bakteri *S. mutans* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Diagram batang rata-rata jumlah koloni *S. mutans* setelah diberikan perlakuan

Penghitungan tiap sampel dilakukan dengan menggunakan *colony counter*. Dari hasil grafik dapat dilihat bahwa terdapat penurunan jumlah koloni *S. mutans* pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak KBM.

Data diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui normalitas data, data dikatakan normal apabila Sig (p) lebih besar dari 0,05. Berdasarkan hasil uji normalitas dapat dilihat bahwa Sig (p) sebesar 0,540, dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$). Selanjutnya uji homogenitas data menggunakan uji *Levene* dengan ($p > 0,05$). Dapat diketahui bahwa nilai signifikansinya lebih kecil dari 0,05 yaitu 0,001. Jadi dapat dikatakan bahwa semua data tersebut terdistribusi normal dan tidak homogen, sehingga dapat dilanjutkan uji nonparametrik yaitu *Kruskal Wallis* untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antara tiap kelompok baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol dengan ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil uji, nilai signifikansinya adalah 0,001 dimana lebih kecil dari 0,05, dapat ditarik kesimpulan terdapat perbedaan jumlah koloni yang signifikan pada ketujuh kelompok penelitian. Selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney*, untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan bermakna, data dikatakan ada perbedaan jika ($p < 0,05$). Dari hasil uji *Mann-Whitney*, masing-masing kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna, berdasarkan hasil nilai signifikansinya adalah 0,029 dimana lebih kecil dari 0,05, kecuali kelompok konsentrasi 75%, 50%, dan

25% ekstrak KBM dengan kelompok yang tidak diberikan ekstrak (kontrol negatif).

Pembahasan

Hasil penelitian secara keseluruhan menunjukkan adanya penurunan jumlah koloni bakteri pada setiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan ekstrak KBM. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak KBM maka aktivitas mikrobisidal pun semakin tinggi, hal ini dapat dilihat dari jumlah koloni *S. mutans* yang lebih sedikit. Ekstrak KBM selain dapat meningkatkan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang dipapar *S. mutans* ternyata juga memiliki fungsi lain yaitu sebagai antibakteri. Hal ini dapat dilihat dari kelompok VII juga menunjukkan adanya penurunan jumlah koloni *S. mutans*. KBM mengandung alkaloid, saponin, triterpenoid, tanin, fenolik, flavonoid, glikosida dan steroid. Saponin, tanin, dan flavonoid merupakan senyawa pada tumbuhan yang mempunyai aktivitas antibakteri, berdasarkan hasil penelitian sebelumnya ekstrak KBM efektif terhadap bakteri gram positif [22].

Neutrofil memiliki jumlah paling banyak dan merupakan 60-70 % jumlah seluruh leukosit darah manusia. Setelah keluar dari sumsum tulang belakang neutrofil akan berada dalam sirkulasi darah dalam keadaan tidak teraktivasi. Pada jaringan yang mengalami infeksi atau cedera, neutrofil menjadi aktif. Fungsi utama neutrofil yaitu menghilangkan mikroorganisme dengan proses fagositosis [19]. Proses fagositosis terbagi dalam beberapa tahap secara berurutan yaitu pengenalan (*recognition*), penelanan (*ingestion*) dan pencernaan (*digestion*). Walaupun makrofag sering disebut sebagai sel pertahanan pertama yang mengenali dan ingesti mikroorganisme, tetapi disebutkan tidak efisien dalam membunuh. Fungsi ini justru dapat dicapai oleh neutrofil, hal ini kemungkinan karena neutrofil dapat ditarik pada sisi infeksi sebagai hasil pelepasan mediator makrofag (*chemokines*), sehingga neutrofil diketahui paling efisien sebagai fagosit profesional [20].

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan aktivitas mikrobisida sel neutrofil yang diinkubasi ekstrak KBM buatan pabrik yang di papar *S. mutans*, hal ini dapat dilihat dari jumlah koloni bakteri yang dapat berkurang setengahnya dari kelompok yang tidak diberikan ekstrak. Hal ini dimungkinkan ada beberapa mekanisme yang menyebabkan peningkatan aktivitas fagositosis. Kemungkinan pertama

adalah faktor opsonin. Opsonin merupakan substansi yang dapat meningkatkan fagositosis terhadap partikel asing. Neutrofil mampu merespon terhadap opsonin karena mereka mempunyai *binding site opsonin*. Pada saat opsonin membungkus partikel asing tersebut akan terjadi pengikatan dengan permukaan fagosit [23].

Kemungkinan kedua adanya reseptor pola pengenalan (*pattern recognition receptors/PRR*). Neutrofil sebagai sel yang pertama datang pada tempat terjadinya infeksi akan memproduksi *chemotaxin* untuk menarik lebih banyak neutrofil maupun sel fagosit mononuklear. Neutrofil sebagai sel fagosit harus mampu mengenali agen patogen karena memiliki sejumlah reseptor permukaan atau dikenal dengan reseptor pola pengenalan. Reseptor ini akan berikatan dengan molekul *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Reseptor pola pengenalan dapat ditemukan dipermukaan sel yang direkrut pada awal respon imun seperti neutrofil, neutrofil dengan cepat merespon adanya mikroba. Tiga karakteristik PAMPs yaitu ditemukan di mikroorganisme dan tidak pada sel *host*, strukturnya relatif konstan dalam suatu kelompok organisme, dan sangat penting untuk kelangsungan hidup mikroba [23].

Kemungkinan yang ketiga adalah dari kandungan yang terdapat dalam ekstrak KBM. Sel radang neutrofil hanya mampu memfagositosis 3-20 bakteri, setelah itu akan lisis [24]. Keutuhan sel atau viabilitas sel salah satunya dipengaruhi oleh adanya radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel. Radikal bebas bisa berasal dari dalam maupun dari luar. Radikal bebas menyerang molekul stabil yang terdekatnya dan mengambil elektron, sehingga zat yang terambil elektronnya akan menjadi tidak stabil dan menjadi radikal bebas untuk memulai suatu reaksi berantai, peningkatan jumlah radikal bebas ini menyebabkan terjadinya suatu keadaan dimana tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid yang merusak membran sel, lipoprotein dan struktur sel lainnya yang mengandung lipid. Kerusakan membran sel mengakibatkan aktivitas biokimia dalam sel terganggu, sehingga sel tidak mampu dalam mempertahankan kehidupannya [25].

Adanya penambahan ekstrak kulit manggis yang kaya akan antioksidan seperti *xanton* diduga dapat membantu keutuhan sel tersebut. Antioksidan tersebut dapat menangkal radikal

bebas, sehingga dapat mencegah terjadinya stres oksidatif dan peroksida lipid yang menyebabkan rusaknya struktur sel yang mengandung lipid seperti membran sel. Membran sel yang rusak mengakibatkan terganggunya aktivitas biokimia dalam sel, sehingga sel tidak dapat melanjutkan kehidupannya atau mati [25]. Dengan adanya antioksidan eksogen yang berasal dari ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan kehidupan sel neutrofil, sehingga lebih banyak neutrofil yang hidup akan menyebabkan meningkatnya proses fagositosis benda asing.

Pada penelitian ini dibuktikan terjadi peningkatan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang diberikan ekstrak KBM 100%, 75%, 50%, dan 25% kemudian dipapar *S. mutans*, hal ini dapat dilihat dari penurunan jumlah koloni bakteri *S. mutans*. Selain itu ekstrak KBM juga memiliki sifat antibakteri, dimana ekstrak KBM efektif dalam membunuh *S. mutans*. Hal ini dimungkinkan karena kandungan antioksidan yang tinggi seperti *xanton* yang terdapat dalam ekstrak KBM, dapat meningkatkan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil dan juga sebagai antibakteri yang efektif terhadap *S. mutans*. Konsentrasi 100% ekstrak KBM lebih efektif untuk menurunkan jumlah koloni *S. mutans*.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan bahwa ekstrak KBM buatan pabrik dapat meningkatkan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang dipapar *S. mutans*, dan kapsul ekstrak KBM dengan konsentrasi 100% lebih efektif dalam meningkatkan aktivitas mikrobisidal sel neutrofil yang dipapar *S. mutans*. Saran yang dapat diberikan penulis, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan zat aktif pada KBM yang dapat meningkatkan mikrobisidal sel neutrofil, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aplikasi klinis ekstrak KBM sebagai obat yang mampu meningkatkan aktivitas mikrobisidal, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai biokompatibilitas ekstrak KBM terhadap jaringan di rongga mulut, dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis mengkonsumsi ekstrak KBM dalam meningkatkan kesehatan tubuh bagi masyarakat

Daftar Pustaka

- [1] Departemen Kesehatan. Riset Saintifikasi jamu. 2010. www.litbang.depkes.go.id [3 Oktober 2013].
- [2] Miksusanti, Fitrya, Nike M. Aktivitas Campuran Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Terhadap *Bacillus cereus*. Jurnal Penelitian Sains. Vol. 14 (3). 2011
- [3] Garrity AR, Marton JA, Marton JC. Nutraceutical mangosteen composition. 2009. US patent No.20090062378.
- [4] Fugal KB, McCausland TL, Kou X, Keller WJ. Nutraceutical Composition Containing Mangosteen Pericarp Extract. 2006. US Patent. No. 20060088643.
- [5] Iswari K, Artati F, Afdi E. Formulasi Juice Manggis dan Proses Pembuatannya.2006. Nomer register patent P00200600767.
- [6] Iswari K. Formulasi dan Proses Pembuatan Puree Manggis (Mangosteen pure). 2006. Nomer register patent P00200600766.
- [7] Permana AW, Widayanti SM, Setyabudi DA. Proses Pembuatan untuk Memproduksi Bubuk Kulit Buah Manggis Instan, Produk yang Dihasilkan dan Penggunaannya. 2010. Nomer register patent P00201000386.
- [8] Yu L, Zhao M, Yang B, Zhao Q, Jiang Y. Phenolics from Hull of *Garcinia mangostana* Fruit and Their Antioxidant Activities. J Food Chem. 2007. 104: 176-181.
- [9] Nugroho AE. Manggis (*Garcinia mangostana* L.): Dari Kulit Buah Yang Terbuang Hingga Menjadi Kandidat Suatu Obat. 2009. Laboratorium Farmakologi dan Taksikologi, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Jogjakarta.
- [10] Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N, Suksamrarn A. Antimycobacterial activity of prenylated xantons from the fruits of *Garcinia mangostana*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 51(7): 857-859. 2003.
- [11] Sakagami Y, Linuma M, Piyasena KG, Dharmaratne HR. Antibacterial activity of alpha-mangostin against vancomycin resistant Enterococci (VRE) and synergism with antibiotics. Phytomedicine. 2005.12(3): 203-208.
- [12] Lehner T. Immunology of Oral Disease. Ed. 3. Oxford: Blackwell sci.1992.
- [13] Harrison. Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Alih bahasa oleh Ahmad H. Asdie. Jakarta: EGC Press. 1995.
- [14] Purwanto. Hubungan *Streptococcus mutans* dengan Penyakit Arterotrombotik. Jember: Jember University press. 2010.
- [15] Grossman, Oliet, Rio. Ilmu Endodontik Dalam Praktek. Edisi 11. Alih bahasa oleh Rafiah Abyono. Jakarta: EGC Press. 1995
- [16] Kee JL, Hayes ER. Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan. Jakarta: EGC. 1996.
- [17] Robbins SL & Kumar V. Buku Ajar Patologi I: Edisi Keempat. Jakarta: EGC Press. 1995.
- [18] Kucharzik T, Walsh SV, Chen J, Parkos CA, Nusrat AA. Neutrophil transmigration in inflammatoru bowel disease is associated with defferential expression of epithelial intercellular junction proteins. Am. J. Pathol. 2001. 159:200-05.
- [19] Revilla G, Yanwirasti, Indrama E. Efek Imunomodulasi Senyawa Flavanoid Kencur (*Kaempferia galangal* L.) Terhadap Kemampuan Mikrobisidal Sel Neutrofil Secara In vitro. Majalah Kedokteran Andalas. 2008. Vol 32(1).
- [20] Ealas U. Immunology for Life Scientist, 2nd Ed. 2003. England: Wiley: 90, 216-224.
- [21] Bellanti JA. Immunologi III. Edisi ke-3. Penterjemah Samik Wahab. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. 1993.
- [22] Poeloengan M, Praptiwi. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn). 2010. Media Litbang Kesehatan. Vol. XX (2).
- [23] Handajani J. Minyak Atsiri Temu putih (*Curcuma zedoaria* Rosc., Zingiberaceae) Meningkatkan Aktivitas Fagositosis Neutrofil Terpapar *A. actinomycetemcomitans*. The International Symposium on Oral and Dental Sciences. 2013. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Gigi UGM.
- [24] Guyton AC, Hall E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran: Edisi 11. Jakarta: EGC Press. 2007
- [25] Winarsi, H. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. 2007. Yogyakarta: Kanisius.