

# EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS MENURUNKAN AKTIVITAS GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE ( $\gamma$ -GT) SERUM PADA PAPARAN ASAP ROKOK

Loo Hariyanto Raharjo<sup>1</sup>, Hwa Tjeen Anna Lewi Santoso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>2</sup>Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

<sup>1</sup>Email : loohiandao@rocketmail.com

## Abstrak

Paparan asap rokok dapat menyebabkan stress oksidatif, yang ditandai dengan peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum. Kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung pigmen antosianin, yang berperan sebagai antioksidan yang dapat mengurangi radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis untuk menurunkan aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada tikus yang terpapar asap rokok. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan acak *post-test only control group*. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Tikus dipapar dengan asap rokok yang berasal dari 2 batang rokok selama 4 minggu untuk meningkatkan radikal bebas di tubuhnya. Peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum untuk meredam radikal bebas. Ekstrak kulit manggis dapat mengurangi radikal bebas sehingga aktivitas  $\gamma$ -GT serum menurun.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak kulit manggis dapat menurunkan aktivitas dari  $\gamma$ -GT serum.

**Kata Kunci** : Asap rokok, radikal bebas, aktivitas  $\gamma$ -GT serum, ekstrak kulit manggis

## ***MANGOSTEEN SKIN EXTRACTS DECREASE THE ACTIVITY OF THE GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE ( $\gamma$ -GT) SERUM ON THE CIGARETTE EXPOSURE***

### ***Abstract***

*Exposure to cigarette smoke can cause oxidative stress, which characterized by increased activity of  $\gamma$ -GT serum. The skins of the mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) contain anthocyanins pigments, which can act as antioxidants to reduce free radicals. This study mainly aims to investigate the effect of mangosteen skin extracts to decreased activity of  $\gamma$ -GT serum in rats exposed to cigarette smoke. This study was true experimental designs with randomized post-test only control group design. This study used thirty male rats were dividing into six treatment groups. Rats exposed to cigarette smoke, which came from two cigarettes, for 4 weeks lead to an increase free radicals in the body. The increased activity of  $\gamma$ -GT serum to damp the free radicals. Mangosteen skin extracts can reduce free radicals so that the activity of  $\gamma$ -GT serum decreased.*

*The conclusion of this research is the mangosteen skin extracts can decrease the activity of the  $\gamma$ -GT serum.*

**Keywords:** *cigarette smoke, free radicals, activity of  $\gamma$ -GT serum, mangosteen skin extract*

## PENDAHULUAN

Enzim  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamyl transferase) memecah Glutathion (GSH) ekstraseluler menjadi asam amino *konstitutif* sehingga berperan untuk penyediaan sistein, yang merupakan asam amino yang berperan untuk *sintesis de novo* GSH intraseluler. Dengan demikian,  $\gamma$ -GT penting untuk mengatur ketersediaan GSH dan *homeostasis* sistein, serta *defisiensinya* dapat mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan kerentanan seluler terhadap cedera oksidan<sup>1</sup>.

Asap rokok mengandung dua populasi radikal bebas yang berbeda, yang satu berasal dari *fase tar* dan yang lainnya berasal dari fase gas<sup>2</sup>. *Fase tar* didefinisikan sebagai bahan yang terperangkap ketika aliran asap dilewatkan melalui *Cambridge glass-fiber filter* yang dapat menyimpan 99,9% dari semua bahan partikulat dengan ukuran  $>0,1 \mu\text{m}^2$ . Sedangkan fase gas adalah bahan yang dapat melalui filter ini<sup>2</sup>. *Fase tar* dari asap rokok mengandung  $>10^{17}$  radikal bebas/g yang relatif stabil (jam – bulan). Sedangkan fase gas mengandung  $>10^{15}$  radikal bebas/isapan rokok yang merupakan *small oxygen-radicals* dan *carbon-centered radicals* dengan *life span* yang pendek (detik) dan juga jauh lebih reaktif daripada *fase tar*<sup>3</sup>.

Sel-sel paru, khususnya sel-sel epitel *alveolar tipe II*, rentan terhadap efek yang merugikan dari *oksidan*, mengalami perubahan rasio GSH/GSSG (GSH $\downarrow$ , GSSG $\uparrow$ ) dimana perubahan tersebut akan mempengaruhi berbagai proses sinyal seluler<sup>1</sup>. Hal tersebut menyebabkan sel-sel paru akan melepaskan *mediator inflamasi* dan *sitokin/khemokin* seperti *tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1) dan *interleukin-8* (IL-8) sebagai respon terhadap stres oksidatif/nitrosatif<sup>4,5,6</sup>. Pelepasan *sitokin/khemokin* tersebut akan menginduksi perekrutan *netrofil* dan mengaktifkan *faktor transkripsi* seperti NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer*) dan AP-1 (*Activator Protein-1*) sehingga menambah respon inflamasi dan kerusakan jaringan<sup>4,5,6</sup>.

NF- $\kappa$ B dan AP-1 dapat meningkatkan ekspresi  $\gamma$ -GCS ( *$\gamma$ -glutamyl cystein sintetase*) yang merupakan enzim pengendali kecepatan *sintesa de novo* GSH<sup>5,6,7</sup>. Respon *adaptif* ini dapat menjelaskan peningkatan GSH di dalam cairan *alveolar* pada perokok kronis<sup>4,5,7</sup>. Selanjutnya  $\gamma$ -GT, sebagai enzim penyelamat untuk pembentukan GSH intraseluler, akan meningkatkan aktivitasnya dengan memanfaatkan GSH ekstraseluler dari cairan *alveolar*<sup>5,6,7</sup>.

Ehiozomwanogie OJ dan kawan-kawan (2011) melakukan penelitian terhadap 60 orang subyek yang terdiri dari 30 orang adalah perokok sigaret (25 orang pria dan 5 orang wanita) dan 30 orang yang lain tidak merokok (25 orang pria dan 5 orang wanita)<sup>8</sup>. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada kelompok perokok ( $49 \text{ U/L} \pm 16.26$ ) dibandingkan kelompok yang tidak merokok ( $15 \text{ U/L} \pm 7.04$ )<sup>8</sup>. Pada individu yang merokok lebih dari 20 batang/hari didapatkan peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum bila dibandingkan dengan individu yang merokok kurang dari 20 batang/hari ( $73 \text{ U/L} \pm 4.69$  vs  $43 \text{ U/L} \pm 11.86$ )<sup>8</sup>.

Buah manggis di luar negeri dikenal sebagai “*Queen of fruits*” dan “*The Finest Fruit of Tropis*”, karena memiliki keistimewaan dari warna kulit, daging buah dan mempunyai rasa yang unik yaitu manis, asam serta menyegarkan<sup>5</sup>. Selain itu, manggis juga memiliki nilai gizi yang tinggi. Salah satu nilai gizinya adalah sebagai sumber vitamin dan mineral yang sangat bermanfaat bagi tubuh manusia<sup>9</sup>.

Kulit manggis bermanfaat bagi kesehatan karena mengandung antosianin, tanin, senyawa fenol/polifenol, *epikatekin*, dan *xanthone*. Kulit buah manggis mengandung 14 jenis turunan *xanthone*<sup>5</sup>. Alfa-mangostin merupakan turunan

*xanthone* yang banyak terdapat pada kulit dan buah manggis<sup>9</sup>. Alfa-mangostin memiliki kemampuan menekan pembentukan senyawa karsinogen pada kolon. Pada penelitian yang dilakukan oleh Asep W. Permana dan kawan-kawan (2012) diketahui bahwa kulit buah manggis mengandung alfa-mangostin sebesar 0,59 mg/g, antosianin sebanyak 1,13mg/g, dan kadar fenolik sebesar 8,49 mg/g yang mempunyai kapasitas antioksidan (metode DPPH) sebesar 19,72 mg/g<sup>10</sup>.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Adiputro DL dan kawan-kawan (2013) diketahui bahwa ekstrak kulit manggis dengan etanol pada dosis 200 mg/kg BB dan 800 mg/kg BB dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan NF- $\kappa$ B pada tikus coba yang diberi diet hiperkolesterolemia<sup>11</sup>. Pada uraian diatas telah dikemukakan bahwa TNF- $\alpha$  dan NF- $\kappa$ B dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar enzim aktivitas  $\gamma$ -GT serum sehingga apabila ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan NF- $\kappa$ B maka diduga dapat pula menurunkan aktivitas  $\gamma$ -GT serum.

Dengan demikian, *xanthone* yang terdapat pada kulit buah manggis bersifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, *antiinflammatory*, *hepatoprotective*, *immuno-modulation*, *aromatase inhibitor*,

antibakteri, juga bersifat fungsional lainnya<sup>9,12</sup>.

Berdasarkan uraian tersebut diatas penulis ingin melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada tikus putih jantan *strain Wistar (Rattus norvegicus)* yang dipapar dengan asap rokok.

## **BAHAN DAN METODA**

### *Hewan Coba*

Penelitian ini memakai 30 ekor tikus putih jantan (160-170 g) *strain Wistar (Rattus Norvegicus)*, diperoleh dari unit hewan coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Tikus coba ditempatkan pada ruangan yang suhu dan kelembabannya terkontrol dan siklus gelap-terang yang bergantian setiap 12 jam. Tikus coba tersebut dibagi secara random menjadi 6 kelompok perlakuan, yaitu: Kelompok yang tanpa paparan asap rokok dan diberikan ekstrak kulit manggis dalam Na-CMC 0,5% dengan dosis 400 mg/kg BB/hari ( $K_{KM}$ ), Kelompok yang tanpa paparan asap rokok dan diberikan Na-CMC 0,5% saja ( $K_{CMC}$ ), Kelompok yang diberikan paparan asap rokok + Na-CMC 0,5% ( $K_{AR}$ ), Kelompok yang diberikan paparan asap rokok + ekstrak kulit manggis dalam Na-CMC 0,5% dengan dosis 200 mg/kg BB/hari

(P1), Kelompok yang diberikan paparan asap rokok + ekstrak kulit manggis dalam Na-CMC 0,5% dengan dosis 400 mg/kg BB/hari(P2), Kelompok yang diberikan paparan asap rokok + ekstrak kulit manggis dalam Na-CMC 0,5% dengan dosis 800 mg/kg BB/hari(P3). Masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 (lima) ekor tikus putih jantan galur Wistar sehingga pada penelitian ini digunakan 30 (tiga puluh) ekor tikus putih jantan galur Wistar.

Setelah periode aklimatisasi selama 1 minggu, tikus coba dipapar dengan asap rokok dari dua batang rokok, dua kali sehari, 1 batang rokok pada pagi hari jam 08.00 dan 1 batang rokok pada siang hari jam 13.00, 7 hari dalam 1 minggu selama 4 minggu. Setelah 4 minggu semua hewan coba dikorbankan dengan terlebih dahulu dianestesi dengan chloroform kemudian dilanjutkan dengan pengambilan darah intra kardial. Selanjutnya tikus coba dikuburkan secara layak.

### *Pemeriksaan aktivitas $\gamma$ -GT serum*

Aktivitas  $\gamma$ -GT serum diukur dengan menggunakan *Gamma-GT FS (Szasz mod./IFCC stand.)*, DiaSys Cat. No.1 2801 99 10 021. Darah hewan coba, dari semua kelompok perlakuan, yang diambil secara intra kardial dimasukkan kedalam tabung reaksi. Selanjutnya

dilakukan *sentrifuge* sehingga sel-sel darah mengendap dan didapatkan *supernatant* yang berupa serum. Selanjutnya diambil 100  $\mu$ l serum dengan memakai mikropipet dan ditambahkan 1000  $\mu$ l reagensia *Gamma-GT FS (Szasz mod./IFCC stand.)* juga dengan mikropipet. Kemudian dicampur dan dibaca dengan spektrofotometer dengan  $\lambda = 405$  nm. Hasil yang diperoleh dinyatakan dalam satuan IU/L<sup>1</sup>.

#### *Pembuatan ekstrak kulit manggis secara maserasi*

Pembuatan ekstrak kulit manggis secara maserasi ini dilakukan dengan mengikuti cara pembuatan yang dipakai pada percobaan oleh Wiwin S (2010)<sup>9</sup>. Manggis sebanyak 3,49 kg dibeli di TOTAL BUAH SEGAR, Surabaya dan dibuang isi buahnya. Selanjutnya kulit manggis dikeringkan dengan cara diangin-anginkan serta tidak boleh terkena sinar matahari selama satu hari satu malam. Kulit manggis yang sudah kering dipotong kecil-kecil dan diblender sampai menjadi serbuk kering sebanyak 50 g serta disimpan didalam toples plastik yang kering.

Kemudian dilanjutkan dengan melakukan proses maserasi dengan cara: serbuk kering kulit manggis yang disimpan dalam toples plastik direndam dengan

larutan etanol 70% selama 6 hari pada suhu kamar. Pada hari ke-7, filtrat dipisahkan dengan cara disaring dengan memakai kertas saring dan proses diulangi sebanyak dua kali. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan cara evaporasi sehingga diperoleh filtrat kental sebanyak 25,7 g.

#### *Analisa statistik*

Semua data dinyatakan sebagai mean  $\pm$  SD. One Way ANOVA dilanjutkan dengan *Tamhane post hoc* yang digunakan untuk membandingkan perbedaan antara beberapa kelompok perlakuan. Pada penelitian ini dipakai  $p < 0,05$  untuk menerima hipotesa nol sebagai indikasi adanya perbedaan statistik yang bermakna. Untuk penghitungan statistik digunakan *PASW (Predictive Analytic SoftWare) Statistics version 18.0*.

## **HASIL**

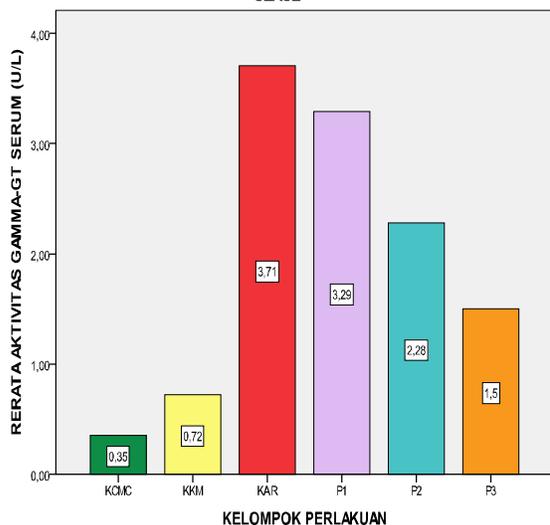
Hasil analisis rerata ( $\bar{x}$ ) dan simpangan baku (SD) aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada kelompok  $K_{CMC}$ ,  $K_{KM}$ ,  $K_{AR}$ , P1, P2, dan P3 adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Rerata ( $\bar{x}$ ) dan Simpangan baku (SD) aktivitas  $\gamma$ -GT serum

Variabel Penelitian	Kelompok Perlakuan					
	K <sub>CMC</sub>	K <sub>KM</sub>	K <sub>AR</sub>	P1	P2	P3
aktivitas $\gamma$ -GT serum (U/L)	0,350	0,724	3,710	3,290	2,278	1,500
	± 0,031	± 0,182	± 0,052	± 0,306	± 0,125	± 0,218

Aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada kelompok K<sub>CMC</sub>, K<sub>KM</sub>, K<sub>AR</sub>, P1, P2, dan P3 dapat disajikan dalam bentuk diagram batang seperti pada Gambar 1 dibawah ini.

RERATA AKTIVITAS gamma-GT SERUM PADA TIKUS COBA DENGAN METODA SZASZ



Gambar 1. Grafik rerata aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada tikus putih jantan strain Wistar.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum yang tinggi pada kelompok K<sub>AR</sub>, yang diberikan paparan asap rokok + Na-CMC 0,5%, bila dibandingkan dengan kelompok K<sub>CMC</sub> (hanya diberi Na-CMC 0,5%) maupun K<sub>KM</sub> (hanya diberi ekstrak kulit

manggis dalam Na-CMC 0,5% dengan dosis 400 mg/kg BB), dimana kedua kelompok ini tidak diberikan paparan asap rokok. Pada pemberian paparan asap rokok yang disertai dengan pemberian ekstrak kulit manggis dalam Na-CMC 0,5% menunjukkan adanya penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik inferensial yang diawali dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui hasil pengukuran aktivitas  $\gamma$ -GT serum mempunyai distribusi data yang normal atau tidak.

Tabel 2. Hasil Uji Uji Kolmogorov-Smirnov Aktivitas  $\gamma$ -GT serum

Variabel Penelitian	$\bar{x} \pm SD$	<i>p</i>	Keterangan
Aktivitas $\gamma$ -GT serum	1,975 ± 1,362	0,407	Distribusi data normal

Setelah diketahui hasil pengukuran aktivitas  $\gamma$ -GT serum mempunyai distribusi data yang normal maka dilanjutkan dengan melakukan uji homogenitas varians (uji Levene) yang bertujuan untuk mengetahui kelompok data (K<sub>CMC</sub>, K<sub>KM</sub>, K<sub>AR</sub>, P1, P2, P3) mempunyai varians homogen atau tidak.

Tabel 3. Hasil Uji Levene Aktivitas  $\gamma$ -GT Serum

Variabel Penelitian	df	<i>p</i>	Keterangan
Aktivitas $\gamma$ -GT serum	5	0,008	Varians data tidak homogen

Setelah diketahui bahwa kelompok data ( $K_{CMC}$ ,  $K_{KM}$ ,  $K_{AR}$ , P1, P2, P3) dari hasil pengukuran aktivitas  $\gamma$ -GT serum mempunyai distribusi data normal dan *varians* data tidak homogen maka untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antar kelompok dilanjutkan dengan uji *Anova*.

Tabel 4. Hasil Uji *Anova* Aktivitas  $\gamma$ -GT Serum

Variabel Penelitian	F	p
Aktivitas $\gamma$ -GT serum	286,617	0,000*

**Keterangan: Uji *Anova* dengan  $\alpha = 0,05$ , Subscript\* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna**

Setelah diketahui adanya perbedaan yang bermakna diantara kelompok data ( $K_{KCMC}$ ,  $K_{KM}$ ,  $K_{AR}$ , P1, P2, P3) yang tidak homogen dari hasil pengukuran aktivitas  $\gamma$ -GT serum maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* dengan *Tamhane*. Uji ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna diantara dua kelompok pada pengukuran aktivitas  $\gamma$ -GT serum.

Tabel 5. Hasil Uji *Post Hoc* dengan *Tamhane* Aktivitas  $\gamma$ -GT Serum

Kelompok Perlakuan	Variabel Penelitian
	Aktivitas $\gamma$ -GT serum (U/L) $\bar{x} \pm SD$
KCMC	0,350 $\pm$ 0,031 <sup>a</sup>
KKM	0,724 $\pm$ 0,182 <sup>ab</sup>
KAR	3,710 $\pm$ 0,052 <sup>c</sup>
P1	3,290 $\pm$ 0,306 <sup>cd</sup>
P2	2,278 $\pm$ 0,125 <sup>e</sup>
P3	1,500 $\pm$ 0,218 <sup>f</sup>

**Keterangan: Superscript a,b,c,d,e,f dengan huruf yang sama pada kolom variabel penelitian (aktivitas  $\gamma$ -GT serum) berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ).**

Berdasarkan Tabel 5 diatas, hasil uji *Post Hoc* dengan *Tamhane* menunjukkan bahwa kelompok  $K_{CMC}$  dengan  $K_{KM}$  tidak terdapat perbedaan bermakna aktivitas  $\gamma$ -GT serum dengan nilai  $p > 0,05$ . Kelompok  $K_{AR}$  dengan P1 tidak terdapat perbedaan bermakna aktivitas  $\gamma$ -GT serum dengan nilai  $p > 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa kelompok yang dipapar asap rokok dengan pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 200 mg/kg BB (P1) tidak menunjukkan adanya penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum dibandingkan dengan kelompok yang dipapar asap rokok tanpa pemberian ekstrak kulit manggis ( $K_{AR}$ ). Kelompok  $K_{CMC}$  dengan  $K_{KM}$  tidak terdapat perbedaan bermakna aktivitas  $\gamma$ -GT serum dengan nilai  $p > 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa kelompok yang tanpa paparan asap rokok dan diberi ekstrak kulit manggis dengan dosis 400 mg/kg BB/hari ( $K_{KM}$ ) tidak menunjukkan adanya penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum dibandingkan dengan kelompok yang tanpa paparan asap rokok dan diberi Na-CMC 0,5% saja ( $K_{CMC}$ ). Sedangkan Kelompok  $K_{AR}$  dengan  $K_{CMC}$ ,  $K_{KM}$ , P2, dan P3 terdapat perbedaan bermakna aktivitas  $\gamma$ -GT serum dengan nilai  $p < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa kelompok yang dipapar asap rokok dengan pemberian ekstrak kulit manggis dengan

dosis 400 mg/kg BB (P2) dan dosis 800 mg/kg BB (P3) menunjukkan adanya penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum dibandingkan dengan kelompok yang dipapar asap rokok tanpa pemberian ekstrak kulit manggis ( $K_{AR}$ ). Selain itu menunjukkan bahwa kelompok yang dipapar asap rokok ( $K_{AR}$ ) menunjukkan adanya peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum dibandingkan dengan kelompok yang tidak dipapar asap rokok ( $K_{CMC}$  dan  $K_{KM}$ ).

## PEMBAHASAN

Enzim  $\gamma$ -GT memecah GSH ekstraseluler menjadi asam amino *konstitutif* sehingga berperan untuk penyediaan sistein, asam amino yang berperan untuk regulasi *synthesis de novo* GSH<sup>1,7</sup>. Dengan demikian  $\gamma$ -GT penting untuk mengatur ketersediaan GSH dan *homeostasis* sistein, serta *defisiensinya* dapat mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan kerentanan seluler terhadap cedera oksidan<sup>4,6</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa  $\gamma$ -GT memainkan peran penting didalam pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif<sup>5</sup>.

Asap rokok mengandung dua populasi radikal bebas yang berbeda, yang satu berasal dari *fase tar* dan yang lainnya berasal dari *fase gas*<sup>2,3</sup>. *Fase tar* dari asap rokok mengandung  $>10^{17}$  radikal bebas/g yang relatif stabil (jam – bulan).

Sedangkan fase gas mengandung  $>10^{15}$  radikal bebas/isapan rokok<sup>2,3</sup> yang merupakan *small oxygen-radicals* dan *carbon-centered radicals* dengan *life span* yang pendek (detik) dan juga jauh lebih reaktif daripada *fase tar*<sup>3</sup>. Hal ini menyebabkan makhluk hidup yang terpapar dengan asap rokok akan menimbulkan terbentuknya radikal bebas didalam tubuhnya<sup>13</sup>. Adanya peningkatan radikal bebas didalam tubuh akan menimbulkan peningkatan pembentukan ROS/RNS<sup>13,14</sup>, menyebabkan terjadinya gangguan *homeostasis rasio* GSH/GSSG, dimana GSH akan menurun dan GSSG akan meningkat<sup>6,14</sup>. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya *fosforilasi*, *ubiquinasi*, dan *degradasi proteolitik* dari *inhibitor* NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B) dan disertai dengan pelepasan NF- $\kappa$ B yang selanjutnya mengalami *translokasi* kedalam *nukleus* dan berikatan pada gen yang memiliki  *$\kappa$ B-site*<sup>1,5,7</sup>. Selain itu juga terjadi *fosforilasi c-Jun N-terminal protein kinase* (JNK), menyebabkan *aktivasi* AP-1, yang kemudian terikat pada *tetradecanoylphorbol-13-acetate response element* (TRE)-nya<sup>1,5,7</sup>. Peningkatan *faktor transkripsi* NF- $\kappa$ B dan AP-1 menyebabkan terjadinya peningkatan *ekspresi gen* pengkode enzim terkait peran antioksidan termasuk *ekspresi*  $\gamma$ -GT<sup>1,5,7</sup>. Peningkatan *ekspresi*  $\gamma$ -GT seluler ini akan diikuti

dengan peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum meskipun mekanisme yang menghubungkannya masih belum jelas<sup>1,5,7</sup>.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok ( $K_{AR}$ ) menunjukkan peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dengan rerata  $3,710 \pm 0,052$  U/L, dibandingkan dengan kelompok yang tidak dipapar asap rokok ( $K_{CMC}$  dan  $K_{KM}$ ) dengan rerata  $0,350 \pm 0,031$  U/L dan  $0,724 \pm 0,182$  U/L.

Hal ini menunjukkan bahwa paparan asap rokok yang berasal dari satu batang rokok di pagi hari dan satu batang rokok di siang hari dapat menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum yang bermakna.

Aktivitas  $\gamma$ -GT serum akan menurun dengan adanya pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diduga mengandung bahan antioksidan. Kulit buah manggis bermanfaat bagi kesehatan karena mengandung antosianin, tanin, senyawa fenol/polifenol, *epikatekin*, dan *xanthone*<sup>9,15,16,17</sup>.

Kemampuan antioksidan dari antosianin tergantung pada orientasi struktur dasar dari senyawa tersebut, karena orientasi cincin akan menentukan kemudahan dimana atom hidrogen dari

gugus hidroksil dapat disumbangkan ke suatu radikal bebas serta kapasitas antosianin untuk mendukung elektron yang tidak berpasangan<sup>9,15,16,17</sup>. Selain itu, keberhasilan untuk memangsa berbagai ROS berbeda dari satu antosianin dengan yang lain, misalnya *delphinidine* adalah paling efisien untuk *anion superoksida* (diikuti oleh *sianidin* dan *pelargonidin*) dan *pelargonidin* adalah paling efisien untuk *radikal hidroksil*<sup>9,14,15,16</sup>. Umumnya aktivitas antioksidan dari antosianin dihubungkan dengan jumlah hidroksil bebas di sekitar cincin *pyrone*. Semakin besar jumlah *hidroksil* semakin besar aktivitas antioksidan. Antosianin dengan gugus 3,4-dihidroksil dapat dengan cepat *meng-khelat* ion logam untuk membentuk kompleks antosianin-logam yang stabil<sup>12,15,16,17</sup>.

Ekstrak kulit buah manggis mempunyai aktivitas antioksidan dengan nilai EC50 adalah  $8,5539 \mu\text{g/mL}$ , lebih besar daripada nilai EC50 vitamin C yaitu  $3,3676 \mu\text{g/mL}$  mL<sup>9,11,16</sup>. Walaupun daya antioksidan vitamin C 2,5 kali lebih kuat dari ekstrak kulit buah manggis, tetapi hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis mempunyai daya antioksidan yang sangat kuat, karena nilai EC50 kurang dari  $50 \mu\text{g/mL}$ <sup>9,12,17</sup>.

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang diberi paparan

asap rokok yang disertai dengan pemberian ekstrak kulit manggis, yaitu dosis 400 mg/kg BB (P2) dan dosis 800 mg/kg BB (P3) menunjukkan penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dengan rerata  $2,278 \pm 0,125$  U/L dan  $1,500 \pm 0,218$  U/L, dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok tanpa disertai dengan pemberian ekstrak kulit manggis ( $K_{AR}$ ) dengan rerata  $3,710 \pm 0,052$  U/L.

Untuk kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok yang disertai dengan pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 200 mg/kg BB (P1) menunjukkan tidak adanya penurunan aktivitas  $\gamma$ -GT serum secara bermakna ( $p > 0,05$ ) dengan rerata  $3,290 \pm 0,306$  U/L, dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok tanpa disertai dengan pemberian ekstrak kulit manggis ( $K_{AR}$ ) dengan rerata  $3,710 \pm 0,052$  U/L.

Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 400 mg/kg BB (P2) dan dosis 800 mg/kg BB (P3) lebih efektif untuk menurunkan aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada paparan asap rokok yang berasal dari satu batang rokok di pagi hari dan satu batang rokok di siang hari.

## KESIMPULAN

1. Paparan asap rokok yang berasal dari satu batang rokok di pagi hari dan satu batang rokok di siang hari dapat menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT serum yang bermakna.
2. Pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 400 mg/kg BB dan dosis 800 mg/kg BB lebih efektif untuk menurunkan aktivitas  $\gamma$ -GT serum pada paparan asap rokok yang berasal dari satu batang rokok di pagi hari dan satu batang rokok di siang hari.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Whitfield JB. Gamma Glutamyl Transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2001. 38(4):263–355.
2. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004.43 (10): 1731-1737.
3. Church DF, Pryor WA. Free-Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications. *Environmental Health Perspectives*.1985.64: 111- 126.
4. Rahman I, Macnee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J*. 2000.16: 534-554.

5. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation*. 2005. 112:2078–80.
6. Jain A, Agrawal B K. Antioxidant status and smoking habits: relationship with diet. *Singapore Med J* 2009.50(6) : 624-627.
7. Mason JE, Starke RD, Kirk JEV. Gamma-Glutamyl Transferase: A Novel Cardiovascular Risk Biomarker. *Preventive Cardiology*. 2010. 54:36-41.
8. Ehiozomwanogie OJ, Osazee OP. Serum gamma-glutamyl transferase level in cigarette smokers. *TaJONAS*. 2011.2;2:405-408.
9. Wiwin S, Endang D W, Lia K. Uji Aktivitas Antioksidan dan Penentuan Kandungan Antosianin Total Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Majalah Obat Tradisional*. 2010.15(2): 64 – 70.
10. Permana AW, Widayanti SM, Prabawati S, dan Setyabudi DA. Sifat Antioksidan Bubuk Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Instan dan Aplikasinya Untuk Minuman Fungsional Berkarbonasi. 2012. *J. Pascapanen* 9(2): 88 – 95.
11. Adiputro DL, Khotimah H, Sargowo D. et al. Cathecins in Ethanolic Extracts of *Garcinia Mangostana* Fruit Pericarp and Anti-inflammatory Effect in Atherosclerotic Rats. 2013. *J. Universa Medicina* 32(1):37-43.
12. Sarma AD, Sreelakshimi Y, Sharma R. Antioxidant ability of anthocyanins against ascorbic acid oxydation. *Phytochem*. 1997.45: 671–674.
13. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, 2000. *Biokimia Harper*. Edisi 25. Jakarta. EGC. hal: 609-612.
14. Paolicchi A, Franzini M, Emdin M, Passino C, et al. 2006. The Potential Roles of Gamma-Glutamyltransferase Activity in the Progression of Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases. *Vascular Disease Prevention* 3(3): 1-5.
15. Kay C, 2004. *Analysis of the bioactivity, metabolism, and pharmacokinetics of anthocyanins in humans*. PhD thesis. University of Guelph, Ontario, Canada: 46-72.
16. Antal DS., Gârban G, Gârban Z, 2003. *The anthocyanins: biologically active substances of food and pharmaceutical interest*. The Annals of the University Dunarea de Jos of Galati, Food Technol. 6: 106-115.
17. Kaliora A C, Dedoussis G V Z, Schmidt H, 2006. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 187 (001):1–17.

*Reviewer*

**Dr. dr. I Ketut Gede Muliarta, Sp. PA**