

ARTIKEL PENELITIAN

**LEVEL TRANSAMINASE DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR
SETELAH ALFAMANGOSTIN PER-ORAL PADA TIKUS DENGAN
PAKAN TINGGI LEMAK
(*RAT LIVER TRANSAMINASE LEVEL AND HISTOPATOLOGY AFTER
ORAL ALPHAMANGOSTIN IN HIGH FAT DIET CONDITION*)**

**Susy Tjahjani¹, Laella Kinghua Liana², Allen Albert Pelapelapon³, Tiara Tabolong⁴,
Muhammad Haykal⁴, Endang Evacuasiany³**

¹Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

³Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

⁴Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi: susy.tjahjani@med.maranatha.edu

ABSTRAK

Kelebihan berat badan berkaitan dengan berbagai keadaan patologik lainnya, terjadi reaksi inflamasi berlebih dengan akibat disfungsi mitokondria dan reaksi oksidasi asam lemak sebagai akibat terjadinya dislipidemia serta *fatty liver disease*. Alfamangostin, suatu senyawa xanthone berpotensi menurunkan ekspresi gen pengkode sintesis asam lemak dan juga merupakan suatu antioksidan. Penelitian bertujuan untuk mengetahui potensi alfamangostin terhadap perbaikan kadar SGPT dan SGOT serta gambaran steatosis dan inflamasi pada pemeriksaan histopatologishepar tikus Sprague Dawley yang diinduksi pakan tinggi lemak. Uji eksperimental *in vivo* dilakukan pada 30 ekor tikus jantan dengan rancangan acak lengkap yang setelah adaptasi 7 hari dibagi dalam 6 kelompok perlakuan (masing-masing 5 replikasi). Uji selama 4 minggu: kelompok pertama: KN (kontrol normal= pakan standar tanpa perlakuan 4 minggu), 5 kelompok lainnya 2 minggu PTL (pakan tinggi lemak) + 2 minggu berikutnya PTL + masing-masing perlakuan, yaitu kelompok PTL: diberi akuades, MJ (minyak jagung): diberi minyak jagung, D1: alfamangostin 7 mg/kgBB, D2: alfamangostin dosis 35 mg/kgBB, SIM:simvastatin. Kadar SGPT dan SGOT diperiksa 2 kali: sebelum dan sesudah 2 minggu terakhir. Setelah selesai uji, tikus terminasi melalui dislokasi servikal dalam keadaan teranestesi, data skoring steatosis dan inflamasi dicatat. Semua data dianalisis dengan ANOVA-Duncan atau Kruskal Wallis-Mann Whitney dengan $\alpha=0,05$. Hasil penelitian menunjukkan alfamangostin 7 mg/kgBB menurunkan kadar SGPT dan SGOT ($p < 0,05$). Gambaran steatosis tidak tampak, derajat inflamasi pada KN lebih rendah ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok lainnya sedangkan derajat inflamasi antar kelompok lainnya tidak berbeda. Disimpulkan bahwa pada

PTL, alfamangostin dosis 7 mg/kgBB memperbaiki kadar transaminase tetapi belum tampak memperbaiki gambaran mikroskopik inflamasi hepar.

Kata kunci: alfamangostin, *hepatic steatosis*, inflamasi, pakan tinggi lemak, SGPT dan SGOT

ABSTRACT

Overweight closely correlates with several pathologic abnormalities such as dyslipidemia and fatty liver disease which cause hyperinflammation resulted mitochondrial dysfunction and fatty acid oxidation. Alphamangostin, a xanthone derivate, potentially decreases the fatty acid synthesis genes and has antioxidant activities. The aim of this study was to analyze alphamangostin potency to improve SGPT and SGOT level, steatosis and inflammation at the liver of high fat diet (PTL) induced Sprague-Dawley rat. In vivo complete randomized design experimental study was done against 30 healthy male rat after adaptation period. They were divided into 5 replications for each of the 6 groups, i.e. KN: normal control=standard pellet without treatment for 4 weeks, the rest of 5 groups: for 2 weeks were given PTL and for 2 weeks later were given PTL+each of these treatments: aquadest (PTL), corn oil (MJ), 7 mg alphamangostin/KgBW (D1), 35 mg alphamangostin/KgBW (D2), and Simvastatin (SIM). SGPT and SGOT were examined twice: before and after the last 2 weeks. After ethical animal temination, the score of steatosis and inflammation were examined. The data were analyzed using ANOVA and Duncan if they were normal and homogenous, otherwise were analyzed using Kruskal Wallis and Mann Whitney ($\alpha=0,05$). It was shown that 7 mg/KgBW alphamanostin improve the SGPT and SGOT level ($p < 0,05$). No steatosis was seen; KN inflammation score was lower than other groups but there was no inflammation difference between the 5 groups each other ($p<0,05$). Conclusion: optimal dose of alphamangostin improved PTL transaminase level but no histopathological-inflammation improvement.

Keyword: *alphamangostin, hepatic steatosis, high fat diet, inflammation, SGPT and SGOT*

PENDAHULUAN

Kelebihan berat badan ataupun obesitas merupakan salah satu komponen dari sindrom metabolik antara unsur satu dengan unsur lainnya saling berkaitan. Pada keadaan ini terjadi reaksi inflamasi yang berlebih yang akan menyebabkan disfungsi mitokondria yang akan menurunkan mekanisme reaksi oksidasi asam lemak sehingga terjadi hiperlipidemia yang berpotensi menyebabkan *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD).¹⁻³

Reaksi inflamasi saling berkaitan dengan produksi radikal bebas yang

berlebihan seperti halnya pada kelebihan berat badan/ obesitas terjadi keadaan pro-inflamatori dan keadaan stres oksidatif.⁴ Kulit manggis yang merupakan *waste product* yang berlimpah mempunyai aktivitas antioksidan yang baik.⁵ Pada mencit, jelas ekstrak kulit manggis meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (GSH, Gpx, SOD, katalase, Glutation reduktase) pada hati.⁶ Kandungan xanthone yang utama dalam kulit manggis adalah alfamangostin.⁷ Senyawa alfamangostin juga mempunyai aktivitas antioksidan yang baik.⁸ Efek antioksidannya baik sebagai

direct scavenger maupun melalui aktivasi faktor transkripsi Nrf2.⁹ Selain hal tersebut, dilaporkan juga bahwa alfamangostin dapat menurunkan ekspresi gen yang mengkode sintesis asam lemak.¹⁰ Dilihat dari aspek berat badan, suatu kajian pustaka melaporkan adanya potensi *Garcinia mangostana* untuk menurunkan berat badan yang hal ini disebabkan oleh kandungan senyawa xanthone di dalamnya.¹¹ Tentunya hal ini akan mengurangi kejadian obesitas yang juga berdampak terhadap NAFLD ini.¹⁻³ Pada penelitian ini akan dikaji efek pemberian alfamangostin secara *in vivo* dalam menurunkan kejadian *non alcoholic fatty liver disease* pada tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan juga efek alfamangostin tersebut sebagai antioksidan terhadap sel hepar yang tergambarkan melalui kadar SGPT dan SGOT tikus tersebut.

BAHAN DAN METODE

BAHAN

Tiga puluh ekor tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley jantan sehat dan aktif dengan usia 8-10 minggu, BB 190-220 gram diperoleh dari iRATco Veterinary Laboratory Service, Bogor. Alfamangostin diperoleh dari Biopurify Phytochemical, China. SGPT dan SGOT diperiksa masing-masing dengan metoda Roche Cobas 6000 (c501 module).

METODE

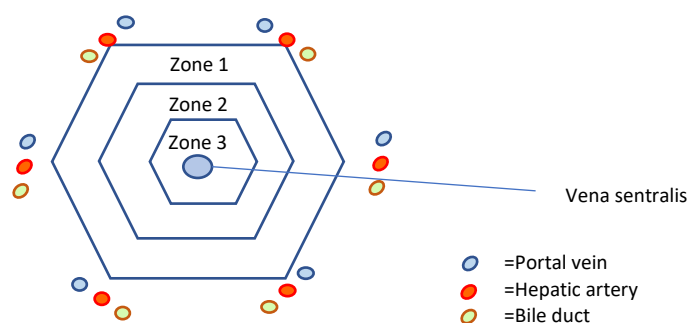
Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha dengan SK No 026/KEP/IV/2022. Uji ini merupakan penelitian eksperimental sungguhan berupa uji *in vivo* dengan rancangan acak lengkap. Tikus diadaptasikan dahulu selama 1 minggu dalam laboratorium hewan coba dengan suhu 24-25 C, kelembaban dan ventilasi yang cukup, dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap, serta diberi makan pakan standar dan minum *ad libitum*. Kemudian tikus-tikus dibagi secara acak ke dalam 6 kelompok perlakuan, yaitu kelompok KN (kontrol normal) yang diberi pakan standar sampai akhir/ minggu 5) dan 5 kelompok lainnya diberi pakan tinggi lemak dan minum yang berisi 0,01% propiltiourasil sampai akhir penelitian. Pada kelima kelompok ini setelah 3 minggu (setelah 1 minggu adaptasi dan 2 minggu pakan tinggi lemak), diberi perlakuan masing-masing sebagai berikut: PTL (kelompok yang diberi pakan tinggi lemak + akuades yang mengandung propiltiourasil 0,01% sampai akhir), MJ (kelompok PTL yang diberi minyak jagung peroral setiap hari sampai akhir), D1 (kelompok PTL yang diberi alfamangostin dosis 7 mg/kgBB dalam minyak jagung peroral setiap hari sampai akhir), D2 (kelompok PTL yang diberi alfamangostin dosis 35 mg/kgBB dalam minyak jagung peroral setiap hari

sampai akhir), SIM (kelompok PTL yang diberi simvastatin dosis 3,6 mg/kgBB peroral setiap hari sampai akhir). Kelompok yang sama di tempatkan dalam 1 kandang tikus yang masing-masing diberi alas sekam dan alas ini diganti 3 hari sekali dan dijaga untuk tidak lembab.

Pengambilan darah dilakukan setelah 3 minggu dan setelah 5 minggu (akhir penelitian) untuk diperiksa kadar SGPT dan SGOT tikus tersebut dan dihitung perbedaannya. Pemeriksaan SGPT dan SGOT dilakukan dengan cara spektrofotometri dengan alat *Roche Cobas 6000 Chemistry Analyzer* dengan panjang gelombang 340 nm dan dicatat penurunan absorbansi NADH. Pada akhir penelitian tikus diterminasi dengan dilakukan dislokasi servikal dalam keadaan teranestesi, kemudian organ hepar diambil untuk diperiksa secara histopatologis dengan pewarnaan eosin.

Secara berurutan pembuatan preparat histopatologi adalah sebagai berikut: jaringan difiksasi dengan formalin buffer 10% minimal 8 jam, didehidrasi

dengan alkohol bertingkat, di-*clearing* dengan xilol, diinfiltrasi dengan parafin cair untuk dipotong dengan memakai mikrotom, ditempelkan pada gelas objek dalam suhu hangat, kemudian parafin dilelehkan dengan pemanasan. Secara berurutan pewarnaan hematoksin dan eosin pada *slide* adalah sebagai berikut: dicelupkan dalam xilol 2 kali, beberapa tahap pencelupan dalam variasi persentase etanol, dialiri air 10 kali, diberi hematoksin, dialiri air lagi, litium, kemudian dibilas lagi dengan air mengalir, diberi alkohol, dan terakhir diberi pewarnaan eosin. Diperiksa derajat steatosis dan inflamasi melalui skoring. Steatosis adalah skor 0 jika hanya ada di zona 3, skor 1 jika ada di zona 1, skor 2 jika ada di daerah azonal, skor 3 jika ada di panasiner. Pembagian zona-zona ini terlampir dalam Gambar 1. Inflamasi lobular ada derajat 0-3 dengan memperhatikan sebaran netrofil, sel mononuklear, *ballooned hepatocytes*; inflamasi portal juga ada derajat 0-3 dengan memperhitungkan luasnya serta derajat inflamasinya sesuai kriteria Merat dkk.¹²



Gambar 1 Zonasi pada Lobulus Hepar¹³

Selisih kadar SGPT/ SGOT sebelum perlakuan dengan sesudah perlakuan dan sediaan histopatologi hepar dianalisis dengan ANOVA dan uji lanjut Duncan kalau data normal dan homogen untuk melihat perbedaannya tetapi analisis akan dilakukan dengan Kruskal Wallis dan Mann Whitney kalau data tidak normal dan tidak homogen (alfa=0,05).

Pengaruh alfamangostin terhadap kadar SGPT dan SGOT

Pengaruh terhadap kadar SGPT dan SGOT sebelum dan sesudah perlakuan serta selisihnya digambarkan dalam tabel berikut ini. Data SGPT normal dan homogen sehingga diuji dengan ANOVA dan Duncan (alfa = 0,05), sedangkan data SGOT tidak normal sehingga diuji dengan Kruskal Wallis dan Mann Whitney (alfa = 0,05)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 Kadar SGPT sebelum dan sesudah perlakuan serta selisih antara sebelum dengan sesudah perlakuan

	RERATA KADAR SGPT (dalam U/ L)		
	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	Selisih (%)
KN	46,2 ± 3,3	59,5 ± 7,9	(-28,1 ± 9,7) ^a
PTL	62 ± 4,6	56,6 ± 3,4	(8,7 ± 3,8) ^a
MJ	64,4 ± 7,8	58,5 ± 6,7	(8,9 ± 6,4) ^a
D1	73 ± 12,9	51,8 ± 3,3	(29,1 ± 12,0) ^b
D2	72,8 ± 6,9	56,8 ± 6,2	(19,9 ± 1,8) ^{ab}
SIM	61,4 ± 8,8	47 ± 8,9	(23,5 ± 14,2) ^{ab}

Catatan: huruf superskrip yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (p < 0,05). KN = pakan standar tanpa perlakuan, PTL= perlakuan pakan tinggi lemak saja, MJ = PTL yang diberi minyak jagung, D1 = PTL yang diberi alfamangostin 7 mg/kg BB, D2 = PTL yang diberi alfamangostin 35 mg/ kg BB, SIM = PTL yang diberi simvastatin.

Tabel 2 Kadar SGOT sebelum dan sesudah perlakuan serta selisih antara sebelum dengan sesudah perlakuan

	RERATA KADAR SGOT (dalam U/ L)		
	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	Selisih (%)
KN	110 ± 8,8	124 ± 5,0	-15 ± 9 ^a
PTL	142,8 ± 10,9	135 ± 12,1	5,5 ± 5,2 ^b
MJ	149,8 ± 13,2	144,8 ± 10,9	4,2 ± 2,7 ^b
D1	161,3 ± 22,1	128,3 ± 7,0	20,5 ± 8,4 ^c
D2	150,4 ± 6,2	136,5 ± 7,0	8,8 ± 2,7 ^b
SIM	153 ± 7,9	102,4 ± 18,4	33,1 ± 9,1 ^d

Catatan: huruf superskrip yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (p < 0,05). KN = pakan standar tanpa perlakuan, PTL= perlakuan pakan tinggi lemak saja, MJ = PTL yang diberi minyak jagung, D1 = PTL yang diberi alfamangostin 7 mg/kg BB, D2 = PTL yang diberi alfamangostin 35 mg/ kg BB, SIM = PTL yang diberi simvastatin.

Tampak bahwa dosis optimal alfamangostin dalam menurunkan persentase penurunan kadar SGPT maupun SGOT adalah 7 mg/kg BB.

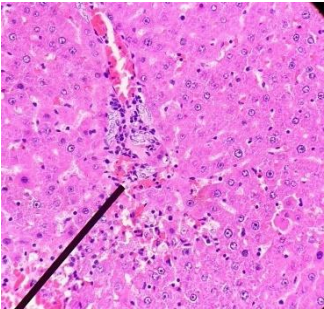
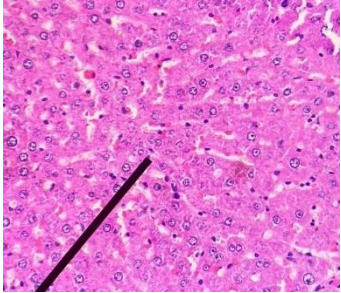
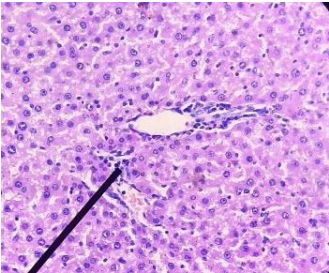
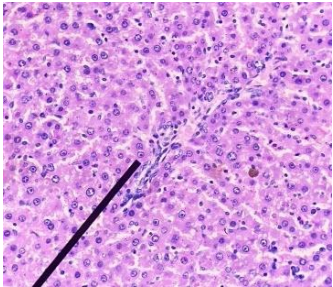
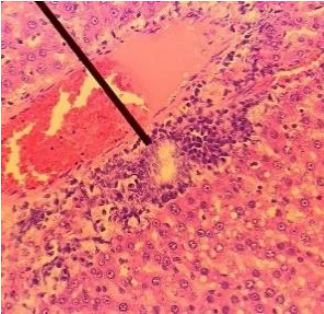
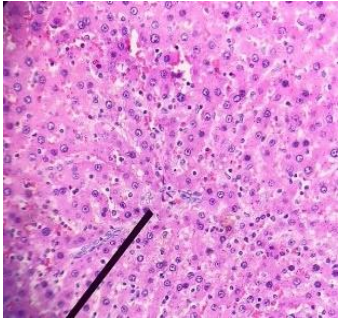
Lemak pada pemberian pakan tinggi lemak akan diangkut dalam bentuk trigliserida melalui kilomikron untuk menyuplai jaringan di sekitarnya khususnya jaringan lemak dan otot. Sesampainya di sel target, trigliserida dari kilomikron tersebut akan dipecah oleh lipoprotein lipase sehingga melepaskan asam lemak bebas yang akan disimpan dalam sel target tersebut. Sekitar sepertiga asam lemak hasil pemecahan trigliserida itu mengalami *overflow* ke dalam sirkulasi dan masuk ke dalam hepar dan berpotensi menyebabkan steatosis.^{14,15} Sehubungan dengan meningkatnya komponen asam lemak dalam hepar tersebut, akan terjadi perubahan dalam komposisi membran biologis dan akan menjadi lebih rentan terhadap stres oksidatif karena terjadi peningkatan produksi ROS (*reactive oxygen species*) akibat proses peroksidasi lipid yang meningkat dan akan merusak membran mitokondria, retikulum endoplasma, dan membran sel hepar sehingga enzim-enzim seperti SGPT yang berasal dari sitosol dan SGOT yang berasal dari mitokondria maupun dari sitosol akan meningkat kadarnya.¹⁶ Alfamangostin memiliki aktivitas antioksidan yang baik, baik sebagai *direct scavenger* maupun melalui aktivasi faktor transkripsi Nrf2⁹ sehingga pemberian alfamangostin pada keadaan ini akan menurunkan dampak dari stres oksidatif tersebut dengan akibat

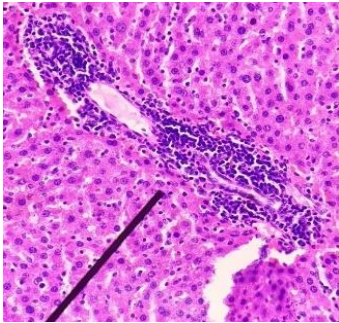
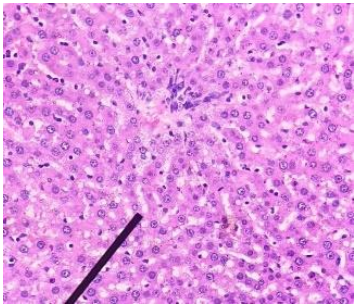
kerusakan sel hepar dikurangi sehingga kebocoran SGPT maupun SGOT ke dalam darah dikurangi dan kadarnya akan menurun. Nyata pula pada studi lain pada tikus bahwa setelah pemberian 25 mg/ kg BB ekstrak kulit manggis yang komponen xanthone utamanya adalah alfamangostin dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan hepar dan menurunkan kadar ROS dalam jaringan hepar.^{6,17} Penelitian lain pada mencit juga menunjukkan bahwa pada pemberian alfamangostin yang dilarutkan dalam polietilen glikol 400 (PEG 400) dalam akuades rasio 6:4 v/v selama 6 minggu setelah pemberian pakan tinggi lemak selama 5 minggu, terdapat penurunan SGPT dan SGOT yang nyata.¹⁸ Tampak dalam tabel 1 pada hasil penelitian ini bahwa alfamangostin dosis 7 mg/kg BB menurunkan kadar SGPT ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok pakan tinggi lemak saja yang tidak diberi alfamangostin, sedangkan dosis yang lebih besar yaitu 35 mg/kg BB tidak menurunkan kadar SGPT. Hal ini bisa disebabkan karena suatu antioksidan yang berlebih akan menjadi pro-oksidan sehingga akan meningkatkan potensi kerusakan sel termasuk sel hepatosit.¹⁹ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa Trolox terhadap sel HeLa yang bersifat sebagai suatu antioksidan dalam konsentrasi kecil juga akan bersifat pro-oksidan dalam konsentrasi yang tinggi.²⁰ Demikian pula terhadap

kadar SGOT, seperti tampak pada tabel 2, alfamangostin dosis 7 mg/kg BB menurunkan kadar SGOT sedangkan dosis 35 mg/ kg BB tidak menurunkan. Untuk menentukan berapa dosis yang tepat untuk menurunkan kadar kedua enzim ini secara optimal, perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut.

Pengaruh Alfamangostin Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar

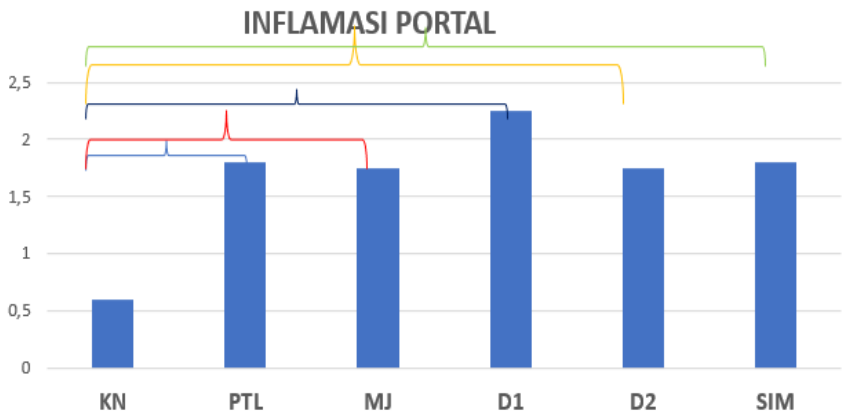
Pengaruh alfamangostin terhadap steatosis pada hepar tidak ditemukan. Pada semua perlakuan tidak terdapat perbedaan gambaran ini. Pengaruh alfamangostin terhadap inflamasi pada hepar dapat dilihat pada Gambar 2.

Lokasi inflamasi dan derajatnya pada masing-masing pada lokasi.		
LOKASI INFLAMASI		
	Potal	Lobular
Skor 0		
Skor 1		
Skor 2		

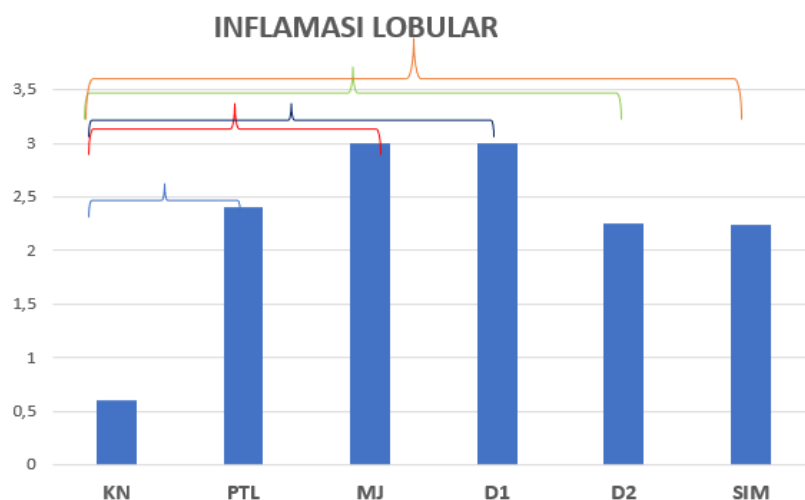
	LOKASI INFLAMASI	
	Potal	Lobular
Skor 3		

Gambar 2 Gambaran inflamasi pada inflamasi portal dan lobular pada berbagai derajat (skor).

Derajat inflamasi rerata pada masing-masing perlakuan digambarkan dalam 2 grafik berikut ini masing-masing pada lokasi portal dan lokasi lobular disertai hasil analisis Kruskal Wallis dan Mann Whitney.



Gambar 3 Grafik rerata skor inflamasi portal pada masing-masing perlakuan. Tanda kurawal mendatar menunjukkan perbedaan bermakna ($P < 0,05$). KN = pakan standar tanpa perlakuan, PTL= perlakuan pakan tinggi lemak saja, MJ = PTL yang diberi minyak jagung, D1 = PTL yang diberi alfamangostin 7 mg/kg BB, D2 = PTL yang diberi alfamangostin 35 mg/ kg BB, SIM = PTL yang diberi simvastatin.



Gambar 4 Grafik rerata skor inflamasi lobular pada masing-masing perlakuan. Tanda kurawal mendatar menunjukkan perbedaan bermakna ($P < 0,05$). KN = pakan standar tanpa perlakuan, PTL= perlakuan pakan tinggi lemak saja, MJ = PTL yang diberi minyak jagung, D1 = PTL yang diberi alfamangostin 7 mg/kg BB, D2 = PTL yang diberi alfamangostin 35 mg/ kg BB, SIM = PTL yang diberi simvastatin.

Ekstrak kulit manggis, yang mengandung alfamangostin sebagai xanthone utamanya, dengan dosis 25 mg/kg BB selama 11 minggu pada tikus yang mendapat pakan tinggi lemak, mengurangi derajat steatosis hepatic melalui pengaruhnya terhadap fungsi mitokondria dan apoptosis.⁶ Tampak pada gambar 2 bahwa tidak tampak gambaran steatosis secara histopatologis pada pemeriksaan dengan mikroskopik cahaya biasa pada semua perlakuan. Hal ini mungkin akan tampak perbedaannya/ perbaikan gambaran steatosis kalau penelitian dilakukan lebih lama. Seperti halnya penelitian pada mencit, dampak penurunan *lipid droplet* dan trigliserida pada hepar dan penurunan inflamasi pada jaringan adiposa tampak

setelah 12 minggu pemberian pakan tinggi lemak yang dilanjutkan dengan 12 minggu pemberian alfamangostin.¹⁰

Tampak pada grafik dalam gambar 3 dan gambar 4 bahwa baik derajat inflamasi portal maupun derajat inflamasi lobular tidak ada perbedaan antara perlakuan alfamangostin terhadap PTL saja, berbeda dengan dampaknya terhadap penurunan SGPT dan SGOT. Hal ini mungkin disebabkan kerusakan integritas sel hepar lebih dahulu terdeteksi daripada perubahan gambaran histopatologis yang dapat diamati dalam mikroskop cahaya biasa. Sedangkan derajat inflamasi pada kelompok KN baik di daerah portal maupun di daerah lobular lebih rendah dibandingkan dengan kelompok-kelompok lainnya.

Kedua hal ini menunjukkan bahwa kemungkinan dampak pemberian pakan tinggi lemak terhadap inflamasi selama penelitian ini sudah tampak akan tetapi untuk melihat dampak pemberian alfamangostin terhadap perbaikan gambaran inflamasi secara histopatologis yang tampak pada pemeriksaan mikroskopis menggunakan mikroskop cahaya biasa ini masih diperlukan waktu yang lebih lama.

KESIMPULAN

Pada tikus yang mendapat pakan tinggi lemak, alfamangostin dalam dosis 7 mg/kgBB dapat memperbaiki kadar transaminase (SGPT dan SGOT) dan perbaikan kadar transaminase. Hal ini lebih dahulu terdeteksi dibandingkan perbaikan derajat inflamasi pada pemeriksaan histopatologis hepar. Dapat disimpulkan pula bahwa pemberian pakan tinggi lemak pada penelitian ini sudah dapat meningkatkan derajat inflamasi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak didapatkan adanya konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Kristen Maranatha yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chae HS, Kim YM, Bae JK, Sorchhann S, Yim S, Han L, et al. Mangosteen Extract Attenuates the Metabolic Disorders of High-Fat-Fed Mice by Activating AMPK. *J Med Food*. 2016;19(2):148–54.
2. Marchi S, Giorgi C, Suski JM, Agnoletto C, Bononi A, Bonora M, et al. Mitochondria-Ros Crosstalk in the Control of Cell Death and Aging. *J Signal Transduct*. 2012;2012:1–17.
3. Sreekumar R, Unnikrishnan J, Fu A, Nygren J, Short KR, Schimke J, et al. Impact of high-fat diet and antioxidant supplement on mitochondrial functions and gene transcripts in rat muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2002;282(5 45-5):1055–61.
4. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–63.
5. Tjahjani S, Biantoro Y, Tjokropranoto R. Ethyl acetate fraction of garcinia mangostana L rind study as antimalaria and antioxidant in plasmodium berghei inoculated mice. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(12):1935–9.
6. Tsai SY, Chung PC, Owaga EE, Tsai IJ, Wang PY, Tsai JI, et al. Alpha-mangostin from mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) pericarp extract

- reduces high fat-diet induced hepatic steatosis in rats by regulating mitochondria function and apoptosis. *Nutr Metab* [Internet]. 2016;13(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0148-0>
7. Walker EB. HPLC analysis of selected xanthones in mangosteen fruit. *J Sep Sci*. 2007;30(9):1229–34.
 8. Tjahjani S, Widowati W. Potensi Beberapa Senyawa Xanthone sebagai Antioksidan dan Anti-malaria serta Sinergisme dengan Artemisinin in Vitro. *J Indon Med Assoc*. 2013;63(3):95–9.
 9. Shen Q, Chitchumroonchokchai C, Thomas JL, Gushchina L V, DiSilvestro D, Failla ML, et al. Adipocyte reporter assays: Application for identification of antiinflammatory and antioxidant properties of mangostin xanthones. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 10. Kim HM, Kim YM, Huh JH, Lee ES, Kwon MH, Lee BR, et al. α -Mangostin ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance by inhibition C-C chemokine receptor 2. *PLoS One*. 2017;12(6):1–16.
 11. Liu QY, Wang YT, Lin LG. New insights into the anti-obesity activity of xanthones from *Garcinia mangostana*. *Food Funct*. 2015;6(2):383–93.
 12. Merat S, Khadem-Sameni F, Nouraei M, Derakhshan M, Tavangar S-M, Mossaffa S, et al. A Modification of the Brunt System for Scoring Liver Histology of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Arch Iran Med*. 2010;13(1):38–44.
 13. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2018;27(21).
 14. Lian CY, Zhai ZZ, Li ZF, Wang L. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chem Biol Interact*. 2020;330(July).
 15. Fielding B. Nutrition Society Cuthbertson Medal Lecture: Tracing the fate of dietary fatty acids: Metabolic studies of postprandial lipaemia in human subjects. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(3):342–50.
 16. Estadella D, Claudia M, Oller P, Oyama LM, Ribeiro EB, Dâmaso AR, et al. Lipotoxicity : Effects of Dietary Saturated and Transfatty Acids. *Mediators Inflamm*. 2013;2013(137579):1–13.
 17. Idawati S, Hakim A, Andayani Y. Isolasi α -Mangostin dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Bacillus cereus*. *J Farm Dan Ilmu*

- Kefarmasian Indones. 2018;4(2):118–22.
18. Choi YH, Bae JK, Chae HS, Kim YM, Sreymom Y, Han L, et al. α -Mangostin Regulates Hepatic Steatosis and Obesity through SirT1-AMPK and PPAR γ Pathways in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *J Agric Food Chem*. 2015;63(38):8399–406.
19. Sotler R, Poljšak B, Dahmane R, Jukić T, Pavan Jukić D, Rotim C, et al. Prooxidant Activities of Antioxidants and Their Impact on Health. *Acta Clin Croat*. 2019;58(4):726–36.
20. Giordano ME, Caricato R, Lionetto MG. Concentration dependence of the antioxidant and prooxidant activity of trolox in hela cells: Involvement in the induction of apoptotic volume decrease. *Antioxidants*. 2020;9(11):1–12.