

# Pengaruh Suplementasi Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Kadar IL-8 dan Limfosit Pada Pasien COVID-19 dengan Cedera Hati Akut

*The Effect Of Mangosteen Peel Extract Supplementation on IL-8 and Lymphocyte Levels in COVID-19 Patients with Acute Liver Injury*

Muhammad Zuhdan Fannani<sup>1</sup>, Triyanta Yuli Pramana<sup>2</sup>, R. Satriyo Budhi S.<sup>3</sup> Agung Susanto<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Gastroenterohepatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

<sup>4</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Ginjal Hipertensi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

\*Korespondensi Penulis :

Muhammad Zuhdan Fannani, m.zuhdan.f@gmail.com

## Abstrak

**Latar belakang:** Hati merupakan organ utama detoksifikasi dan metabolisme tubuh sehingga penting dalam pengobatan COVID-19. Salah satu pengobatan tradisional yang memiliki sifat hepatoprotektif adalah kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar IL-8 dan limfosit pada pasien COVID-19. **Metode:** Penelitian eksperimental ini dilakukan pada pasien positif COVID-19 di RS. Dr. Moewardi Surakarta. Sebanyak 40 pasien COVID-19 dibagi menjadi 2 kelompok: kelompok kontrol (tanpa terapi adjuvant) dan kelompok perlakuan (dengan suplementasi dry powder kapsul ekstrak kulit manggis dosis 3x1200 mg. Setelah 14 hari, pasien diperiksa kadar sitokin proinflamasi (IL-8) dan limfositnya. Data dianalisis menggunakan program SPSS 25.0 dan hasil dianggap bermakna bila nilai  $p < 0,05$ . **Hasil:** Penurunan (selisih post-pre) kadar IL-8 kelompok kontrol ( $76.4 \pm 234.6$ , 45.3%) lebih rendah secara bermakna daripada kelompok perlakuan ( $155.2 \pm 408.5$ , 54.3%) dengan  $p=0.048$ . Sedangkan peningkatan (selisih pre-post) kadar limfosit kelompok kontrol ( $2.2 \pm 4.7$ , 13.9%) lebih rendah secara bermakna dari kelompok perlakuan ( $8.1 \pm 5.8$ , 50.9%) dengan  $p=0.001$ . **Kesimpulan:** pemberian ekstrak kulit manggis efektif menurunkan kadar IL-8 dan meningkatkan kadar limfosit pada pasien COVID-19 dengan cedera hati akut. Pemberian suplementasi dry kapsul ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar IL-8 dan meningkatkan kadar limfosit secara bermakna pada pasien COVID-19 dengan cedera hati akut.

**Kata Kunci:** COVID-19, cedera hati akut, ekstrak kulit manggis, IL-8, limfosit

## Abstract

**Background:** The liver is a vital organ for detoxification and body metabolism, thus playing a crucial role in treating COVID-19. One traditional treatment known for its hepatoprotective properties is mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.). **Objective:** This study aims to analyse the effect of mangosteen peel extract on IL-8 levels and lymphocytes in COVID-19 patients. **Methods:** This experimental study enrolled COVID-19 patients at Dr Moewardi Hospital, Surakarta. A total of 40 samples of COVID-19-positive patients were divided into two groups: the control group without adjuvant treatment and an experimental group receiving dry powder capsule supplementation of mangosteen peel extract at a dose of 3x1200 mg. After 14 days, patients were examined for cytokine proinflammatory levels (IL-8) and lymphocytes. Data were analysed using the SPSS 25.0 program, and results were considered significant if the  $p$ -value  $< 0.05$ . **Results:** The decrease (pre- and post-intervention) in IL-8 levels in the control group ( $76.4 + 234.6$ ; 45.3%) was significantly lower compared to the treatment group ( $155.2 + 408.5$ ; 54.3%) with a  $p$ -value of  $< 0.05$ . Meanwhile, the increase in lymphocyte levels (pre- and post-intervention) in the control group ( $2.2 + 4.7$ , 13.9%) was significantly lower than the treatment group ( $8.1 + 5.8$ , 50.9%) with  $p=0.001$ . **Conclusion:** These results indicate that mangosteen peel extract supplementation is effective in reducing IL-8 levels and increasing lymphocyte levels in COVID-19 patients with acute liver injury. Administration of dry powder capsule supplementation of mangosteen peel extract can significantly decrease IL-8 levels and increase lymphocyte levels in COVID-19 patients with acute liver injury.

**Keywords:** COVID-19, acute liver injury, mangosteen peel extract, IL-8, lymphocytes

## Pendahuluan

Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global oleh karena telah menginfeksi lebih dari 2,7 juta orang di seluruh dunia. COVID-19 disebabkan oleh virus RNA yang dapat ditularkan melalui mukosa mulut melalui droplet dan aerosol.<sup>1</sup> Dampak infeksi virus ini tidak hanya pada sistem pernapasan, melainkan pada sistem organ lain termasuk usus, jantung, ginjal, pankreas, hati, otot, dan sistem saraf.<sup>2</sup>

Kerusakan hati terkait COVID-19 didefinisikan sebagai adanya kerusakan hati pada pasien dengan atau tanpa penyakit hati dan menerima pengobatan COVID-19.<sup>3</sup> Insiden peningkatan enzim transaminase hati (SGOT dan SGPT) pada pasien COVID-19 berkisar antara 2,5% hingga 76,3%. Parameter cedera hati adalah SGOT >50 unit/liter (U/L), SGPT >50 U/L, GGT >71 U/L, ALP >129 U/L, dan bilirubin total >1,28 U/L yang diperiksa pada hari masuk. Peningkatan kadar SGPT lebih spesifik menunjukkan adanya cedera hati dibandingkan SGOT. Hingga saat ini masih belum ada konsensus tentang klasifikasi biokimia cedera hati pada COVID-19. Oleh karena itu, pasien dengan kadar SGPT >50 U/L dianggap meningkat (seperti dalam situasi klinis lainnya).<sup>3</sup>

Cedera hati pada pasien COVID-

19 salah satunya disebabkan oleh adanya badai sitokin akibat disregulasi sistem imun. Salah satu sitokin pro-inflamasi yang berperan adalah IL-8. Fungsi utama IL-8 terhadap neutrofil adalah induksi kemotaksis. Dalam konteks ini, antagonis IL-8 sudah digunakan dalam pengobatan kondisi inflamasi yang berat. Peningkatan IL-8 dapat menjadi penanda diagnostik adanya infeksi dan inflamasi, salah satunya kondisi peradangan pada hati.<sup>1,2,3,4</sup>

Badai sitokin akan menghasilkan sejumlah besar sitokin proinflamasi (IFN, Interleukin, TNF- $\alpha$  dan TGF $\beta$ ) dan kemokin seperti CXCL10, CXCL8 (IL-8) dan CCL5 yang menginduksi respons inflamasi sistemik abnormal. Peristiwa ini dapat disertai dengan respon anti inflamasi dimana terjadi peningkatan kadar IL-10 dengan penekanan simultan fungsi neutrofil dan limfosit, suatu peristiwa yang disebut "imunoparalisis". Limfopenia dapat menyebabkan disregulasi respon imun yang akan menyebabkan kerusakan organ.<sup>5,6</sup> Limfopenia juga telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk cedera hati pada COVID-19.<sup>5,6</sup>

Berbagai macam fitofarmaka sedang diteliti karena memiliki banyak manfaat. Salah satunya adalah aktivitas antiinflamasi dan antioksidan

yang ada pada ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) yang telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk radang kulit dan luka.<sup>20,21</sup> Salah satu kandungan yang memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan paling tinggi pada manggis adalah  $\alpha$ -mangostin.<sup>22,23</sup> Bagian dari manggis yang paling banyak mengandung  $\alpha$ -mangostin adalah di bagian perikarp atau kulitnya.<sup>24</sup> Pada kulit manggis mengandung 0.59 mg/g  $\alpha$ -mangostin, 1.13 mg/g anthocyanin, dan 8.49 mg/g polifenol.<sup>25</sup> Bahkan dalam sebuah studi, aktivitas antioksidan  $\alpha$ -mangostin yang diukur dengan 2,2-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt free radical assay adalah sebesar 91.69%.<sup>22</sup> Namun, hingga saat ini, penelitian mengenai pengaruh kulit manggis terhadap covid masih sangat terbatas. Hal ini menjadi dasar peneliti untuk mengetahui lebih lanjut pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap kadar IL 8 dan limfosit yang berperan dalam cedera hati akut pasien COVID-19.

### **Metode**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *pretest and posttest control group design*. Penelitian dilakukan di ruang isolasi

COVID-19 RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Jawa Tengah, pada November 2021 – November 2022.

Penelitian ini dilakukan pada pasien COVID-19 dengan kondisi ringan hingga sedang, kriteria sesuai dengan pedoman pengobatan COVID-19 edisi ke-3 di Indonesia. Kriteria inklusi penelitian adalah: dikonfirmasi sebagai COVID-19 berdasarkan PCR, kerusakan hati yang ditandai dengan SGPT  $\geq 50$  U/l, usia 19-59 tahun, dan pasien setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah: pasien memiliki komorbid penyakit metabolik (diabetes melitus dan atau perlemakan hati), riwayat penyakit hati kronis (hepatitis B dan atau hepatitis C), karsinoma sel hati, gagal jantung kongestif, dan pasien dengan perburukan klinis yang cepat (derajat berat atau kritis hingga meninggal).

Jumlah sampel penelitian yang dibutuhkan menurut rumus besar sampel penelitian eksperimental  $((t-1)(r-1) > 15$ , dimana  $t$  = banyaknya kelompok perlakuan,  $r$  = jumlah replikasi) adalah masing-masing kelompok sebanyak 20 sampel.<sup>18</sup> Total pasien COVID-19 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah 40 orang. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok dengan menggunakan metode

*consecutive sampling*, yaitu kelompok perlakuan yang mendapat terapi standar COVID-19 berdasarkan pedoman pengobatan COVID-19 edisi ke-3 di Indonesia untuk derajat ringan-sedang, yaitu vitamin C, vitamin D, azitromisin, favipiravir, ditambah suplementasi kapsul ekstrak kulit manggis dengan dosis 3 x 1200 mg selama 14 hari dan kelompok kontrol yang hanya menerima terapi standar COVID-19 tanpa kapsul ekstrak kulit manggis. Kami menggunakan kapsul yang mengandung ekstrak kulit manggis 1200mg (Nomor Registrasi Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia: TR113328811).

Luaran primer dari penelitian ini adalah perubahan indikator imunologi, yaitu IL-8 (Interleukin 8 dan limfosit). Kami mengumpulkan sampel serum dari subjek penelitian sebanyak 5 cc pada awal penelitian dan setelah 14 hari pengobatan. Kadar IL-8 dianalisis menggunakan kit ELISA (Interleukin-8 Human Elisa Demeditec : DE4700) secara *two-step sandwich enzyme immunoassay* dan kadar limfosit menggunakan *Hematology Analyzer*.

Analisis data menggunakan program *SPSS for Windows Release 23.0*. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji statistik *Shapiro-Wilk*. Perubahan luaran primer antara dua kelompok dianalisis menggunakan

uji *Paired t-test* atau *Wilcoxon signed-rank* berdasarkan hasil uji normalitas. Uji *Mann Whitney* atau *Independent t-test* digunakan untuk menganalisis perubahan hasil *pretest-posttest* pada tiap kelompok. Data disajikan dalam *mean* dan standar deviasi, dan hasilnya dianggap bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

## Hasil

Penelitian ini melibatkan total 40 pasien COVID-19, dengan cedera hati akut yang menjalani perawatan di RSUD Dr. Moewardi. Karakteristik subjek pada kelompok perlakuan dan kontrol disajikan dalam Tabel 1.

Subjek penelitian lebih banyak yang berusia  $\geq 44$  tahun. Sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki dan tidak merokok. Berdasarkan EWS (*Early Warning System*) *Score COVID-19*, lebih banyak subjek penelitian yang memiliki  $EWS \geq 10$  ( $n=29, 72.5\%$ ).

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa hasil selisih *post-pretest* ( $\Delta$ ) kadar IL-8 kelompok kontrol sebesar  $76.4 \pm 234.6$  atau terdapat penurunan kadar IL-8 rata-rata sebesar 45.3%. Hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan nilai  $p \geq 0.05$  yang berarti penurunan IL-8 pada kelompok kontrol tersebut tidak bermakna secara statistik.

Selisih IL-8 *post-pretest* ( $\Delta$ ) kelompok perlakuan adalah sebesar  $155.2 \pm 408.5$  atau terdapat penurunan kadar IL-8 sebesar 54.3%. Hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan nilai  $p \leq 0.05$  yang berarti penurunan IL-8 pada kelompok perlakuan bermakna secara statistik. Selisih perubahan kadar IL-8 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol juga menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p=0.048$ ).

Kadar limfosit pada pasien kelompok perlakuan mengalami peningkatan sebesar 50,9% (selisih ( $\Delta$ ))

*pre-posttest* kadar limfosit adalah sebesar  $8.1 \pm 5.8$  dan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) (Tabel 3). Pada kelompok kontrol limfosit mengalami peningkatan sebesar 13,9% (selisih ( $\Delta$ )) *pre-posttest* kadar limfosit adalah  $2.2 \pm 4.7$ ) yang juga bermakna secara statistik ( $p < 0.05$ ). Terdapat perbedaan bermakna dalam hal peningkatan kadar limfosit antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p=0.001$ ), sehingga pemberian ekstrak kulit manggis lebih efektif dalam meningkatkan kadar limfosit.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok perlakuan (n=20)	Kelompok kontrol (n=20)	Total (n=40)
<b>Usia</b>			
>=44 tahun	13 (65%)	13 (65%)	26 (65%)
<44 tahun	7 (35%)	7 (35%)	14 (35%)
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki – laki	14 (70%)	11 (55%)	25 (62.5%)
Perempuan	6 (30%)	9 (45%)	15 (37.5%)
<b>Status merokok</b>			
Merokok	8 (40%)	11 (55%)	19 (47.5%)
Tidak merokok	12 (60%)	9 (45%)	21 (52.5%)
<b>EWS Covid</b>			
EWS >=10	17 (85%)	12 (60%)	29 (72.5%)
EWS <10	3 (15%)	8 (40%)	11 (27.5%)

Tabel 2. Perubahan Kadar IL-8

Kelompok	IL-8 ( <i>mean</i> $\pm$ <i>sd</i> )			Selisih post-pre
	Pretest	Posttest	<i>p-value</i> <sup>b</sup>	
Kontrol	168.3 $\pm$ 364.6	91.9 $\pm$ 137.7	0.654	76.4 $\pm$ 234.6
Perlakuan	285.1 $\pm$ 675.7	129.9 $\pm$ 281.6	0.001*	155.2 $\pm$ 408.5
<i>p-value</i> <sup>a</sup>	0.099	0.234		0.048*

<sup>a</sup>Uji *Mann Whitney*; <sup>b</sup>Uji *Wilcoxon*; \*signifikan pada  $\alpha=5\%$  ( $p \leq 0,05$ )

**Tabel 3. Perubahan Kadar Limfosit**

Kelompok	Limfosit ( <i>mean±sd</i> )			
	Pretest	Posttest	<i>p-value</i>	Selisih post-pre
Kontrol	15.8 ±11.1	18.1 ±12.2	0.037 <sup>c,*</sup>	2.2 ±4.7
Perlakuan	15.9 ±10.5	24.1 ±11.8	<0.001 <sup>d,*</sup>	8.1 ±5.8
<i>p-value</i>	0.957 <sup>a</sup>	0.123 <sup>b</sup>		0.001 <sup>b,*</sup>

Keterangan uji <sup>a</sup>Uji *Mann Whitney*; <sup>b</sup> Uji *Independent t-test*; <sup>c</sup> Uji *Wilcoxon*, <sup>d</sup> Uji *Paired t-test*, \*signifikan pada  $\alpha=5\%$  ( $p\leq 0,05$ )

### Pembahasan

Kadar IL-8 serum normal adalah <62 pg/ml.<sup>26</sup> Peningkatan IL-8 dapat menyebabkan depolarisasi dan alkalisasi neutrofil. Kondisi tersebut akan menginduksi kemotaksis dan menyebabkan hiperinflamasi. Kadar IL-8 yang meningkat secara luas digunakan sebagai penanda (*biomarker*) kondisi infeksi dan inflamasi.<sup>4</sup> Oleh karena itu, penurunan kadar IL-8 menjadi penting untuk memperbaiki kondisi pasien dengan infeksi dan hiperinflamasi, seperti pasien COVID-19. Pada penelitian ini, kedua kelompok memiliki rata-rata kadar IL-8 yang meningkat. Penelitian ini menunjukkan penurunan kadar IL-8 pada kelompok perlakuan yang bermakna secara statistik. Pada kelompok kontrol, penurunan IL-8 tidak signifikan secara statistik. Jika selisih ( $\Delta$ ) kedua kelompok dibandingkan, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik. Dengan demikian pemberian ekstrak kulit manggis efektif menurunkan kadar IL-8 pada penderita

penyakit Covid-19 dengan cedera hati akut. Sebuah studi dari Dang, *et al.* (2023) menunjukkan bahwa pemberian 1  $\mu$ M alpha-mangostin yang diekstrak dari *Garcinia mangostana* dapat menghambat pelepasan IL-8 oleh sel *Normal Human Epidermal Keratinocytes* (NHEK) yang diinduksi 300  $\mu$ M carvacrol.<sup>7</sup> Studi lain menunjukkan pemberian 0.25-1  $\mu$ g/ml alpha-mangostin dapat menurunkan ekspresi IL-8 pada *human gingival fibroblasts* (HGFs) yang diinduksi LPS (Lipopolisakarida) *P. gingivalis* secara signifikan.<sup>8,9</sup> Dalam penelitian ini juga menunjukkan adanya penurunan bermakna kadar IL-8 setelah pemberian ekstrak kulit manggis sebanyak 3x1200mg selama 14 hari yang berarti terdapat inhibisi pelepasan IL-8.

Infeksi SARS-CoV2 dapat menginduksi apoptosis limfosit-T, yang mempengaruhi sel-sel imun yang bersirkulasi dan mempengaruhi derajat keparahan penyakit. Kondisi hiperinflamasi ini akan menyebabkan kegagalan organ multipel.<sup>9,10</sup> Adanya

gangguan pada sistem organ lain dalam jangka waktu yang lama juga akan memicu disfungsi sistem imun yang ditandai dengan limfopenia dan peningkatan sitokin pro-inflamasi diantaranya IL-8.<sup>10,11</sup> Kadar limfosit serum normal adalah 20-40% dari total leukosit.<sup>27</sup> Penurunan kadar limfosit atau limfopenia dapat menyebabkan disregulasi respon imun yang akan menyebabkan kerusakan organ. Limfopenia pada pasien COVID-19 dapat menjadi prediktor kondisi yang lebih berat. Jumlah limfosit  $<1,1 \times 10^9/L$  juga telah ditetapkan sebagai faktor risiko independen untuk cedera hati pada COVID-19.<sup>5,6</sup> Oleh karena itu, peningkatan kadar limfosit diharapkan dapat memperbaiki kondisi pasien COVID-19 dengan cedera hati. Pada penelitian ini, kedua kelompok memiliki rata-rata kadar limfosit yang lebih rendah dari normal.

Penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan limfosit yang bermakna secara statistik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Namun, peningkatan pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan bermakna secara statistik. Hal tersebut menunjukkan pemberian terapi standar COVID-19 juga dapat memperbaiki kadar limfosit, tetapi suplementasi ekstrak kulit manggis dapat

meningkatkan kadar limfosit dengan lebih bermakna. Peningkatan limfosit pada kelompok kontrol menunjukkan pemberian terapi standar COVID-19 juga dapat meningkatkan kadar limfosit secara bermakna, seperti studi dari Yaylaci, S. *et al.* (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian favipiravir dapat meningkatkan kadar limfosit rata-rata dari  $1.22 \pm 0.53$  K/uL menjadi  $1.84 \pm 1.19$  K/uL yang signifikan secara statistik.<sup>28</sup>

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al.* pada tahun 2021 yang menunjukkan bahwa pemberian *alpha-mangosten* 50 mg/kg dapat meningkatkan kadar limfosit dan hemoglobin pada tikus model rheumatoid arthritis. Hal tersebut Dalam penelitian ini, pemberian suplementasi ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kadar IL-8 dan meningkatkan kadar limfosit secara bermakna. Beberapa studi menunjukkan *alpha-mangostin* dapat menurunkan produksi ROS (*reactive oxygen species*) dengan menghambat jalur NAMPT/ NAD (nicotinamide phosphoribosyl transferase/ nicotinamide adenine dinucleotide). ROS melalui reseptor TLR-4 dapat meningkatkan aktivasi I $\kappa$ B yang akan meningkatkan NF- $\kappa$ B. *Alpha-mangostin* juga dapat secara langsung menurunkan kadar TNF- $\alpha$  serta

menghambat ekspresi toll-like receptor 4 (TLR-4) dan aktivasi NF- $\kappa$ B.<sup>13,14,19</sup> Efek inhibisi NF- $\kappa$ B ini akan menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi, salah satunya IL-8. Sitokin proinflamasi (IL-8) ini dapat berfungsi meningkatkan kemotaksis karena merupakan salah satu bagian dari keluarga CXC, yaitu CXCL8 yang dapat meningkatkan aktivasi sel T. Aktivasi Sel T berlebihan dapat menyebabkan imunoparalisis yang diakibatkan terbentuknya *programmed cell death 1* (PD 1) yang akan menyebabkan apoptosis limfosit, sehingga terjadi limfopenia.<sup>13,15,16,17,19</sup> Dengan terjadinya inhibisi NF- $\kappa$ B oleh *Alpha-mangostin*, maka akan terjadi penurunan pelepasan sitokin proinflamasi (salah satunya IL-8), aktivasi Sel-T yang berlebihan dapat dihambat, kemudian apoptosis limfosit akan berkurang, dan pada akhirnya limfopenia juga membaik seperti pada penelitian ini.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah hanya dilakukan pada subjek dengan COVID-19 derajat ringan-sedang, data SGPT tidak dievaluasi, tidak adanya data efek samping secara lengkap, dan jumlah subjek penelitian hanya 40 orang.

### **Kesimpulan**

Pemberian suplementasi ekstrak kulit manggis dapat

menurunkan kadar IL-8 dan meningkatkan kadar limfosit secara signifikan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi alternatif baru untuk manajemen pasien COVID-19 dengan cedera hati akut atau kondisi inflamasi lain.

### **Saran**

Penelitian lebih lanjut dan lebih luas dengan sampel yang lebih besar diperlukan untuk menentukan keamanan pemberian kapsul ekstrak kulit manggis, sehingga pemanfaatan suplementasi ini dapat semakin luas. Selain itu, peneliti juga mengusulkan penelitian pemberian ekstrak kulit manggis pada subjek dengan kondisi inflamasi lain di luar kondisi pandemi agar faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian akibat keterbatasan selama pandemi dapat diperbaiki dan ekstrak kulit manggis dapat dimanfaatkan lebih luas dan aman.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bagian Pendidikan dan Pelatihan (Diklat), Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Dr. Moewardi, Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, Tim SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*), dan Ruang Isolasi COVID-19 RSUD Dr.



Moewardi atas segala dukungan dan kerjasamanya selama penelitian ini.

#### Daftar Pustaka

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1708–20.
2. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*. 2021 Jan 1;41(1):20–32.
3. Effenberger M, Grander C, Grabherr F, Griesmacher A, Ploner T, Hartig F, et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Digestive and Liver Disease*. 2021 Feb 1;53(2):158–65.
4. Bernhard S, Hug S, Stratmann AEP, Erber M, Vidoni L, Knapp CL, et al. Interleukin 8 elicits rapid physiological changes in neutrophils that are altered by inflammatory conditions. *J Innate Immun*. 2021 Sep 1;13(4):225–41.
5. Anirvan P, Narain S, Hajizadeh N, Aloor FZ, Singh SP, Satapathy SK. Cytokine-induced liver injury in coronavirus disease-2019 (COVID-19): untangling the knots. Vol. 33, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E42–9.
6. Ardiani R. Karakterisasi Simplisia Dan Skrining Fitokimia Serta Uji Antimutagenik Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Pada Mencit Jantan Menggunakan Metode Mikronukleus. *repositori.usu.ac.id*. 2021;1–40.
7. 7Dang TH, Kim JY, Kim HJ, Kim BJ, Kim WK, Nam JH. Alpha-Mangostin: A Potent Inhibitor of TRPV3 and Pro-Inflammatory Cytokine Secretion in Keratinocytes. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 1;24(16).
8. Yiemwattana I, Kaomongkolgit R. Alpha-mangostin suppresses IL-6 and IL-8 expression in *P. gingivalis* LPS-stimulated human gingival fibroblasts. *Odontology*. 2015 Sep 23;103(3):348–55.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1033–4.
10. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul 1;92(7):

- 791–6.
11. Ma A, Zhang L, Ye X, Chen J, Yu J, Zhuang L, et al. High Levels of Circulating IL-8 and Soluble IL-2R Are Associated With Prolonged Illness in Patients With Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Jan 29;12.
  12. Hu YH, Han J, Wang L, Shi C, Li Y, Olatunji OJ, et al.  $\alpha$ -Mangostin Alleviated Inflammation in Rats With Adjuvant-Induced Arthritis by Disrupting Adipocytes-Mediated Metabolism-Immune Feedback. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 7;12.
  13. Fu T, Li H, Zhao Y, Cai E, Zhu H, Li P, et al. Hepatoprotective effect of  $\alpha$ -mangostin against lipopolysaccharide/D-galactosamine- induced acute liver failure in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2018 Oct 1;106:896–901.
  14. Prasad AS. Zinc: An antioxidant and anti-inflammatory agent: Role of zinc in degenerative disorders of aging. Vol. 28, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* Elsevier GmbH; 2014. p. 364–71.
  15. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. Vol. 225, *Immunology Letters.* Elsevier B.V.; 2020. p. 31–2.
  16. Ni M, Tian FB, Xiang DD, Yu B. Characteristics of inflammatory factors and lymphocyte subsets in patients with severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Nov 1;92(11):2600–6.
  17. Meniailo ME, Malashchenko VV, Shmarov VA, Gazatova ND, Melashchenko OB, Goncharov AG, et al. Direct effects of interleukin-8 on growth and functional activity of T lymphocytes. *Int Immunopharmacol.* 2017 Sep 1;50:178–85.
  18. Supranto, J. 2007. Teknik sampling : untuk survei dan eksperimen / J. Supranto. Jakarta : Rineka Cipta, 2007.
  19. Setiawan, A.A., Budiman, J. and Prasetyo, A. (2023) 'Anti-Inflammatory Potency of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.): A Systematic Review', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 11(F), pp. 58–66. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2023.8746>.
  20. Jang, H., Kwon, O., Oh, S., Lee, H., Ahn, K., Chin, Y. 2012. Mangosteen Xanthones Mitigate Ovalbumin-Induced Airway Inflammation in A Mouse Model Of Asthma. *Food And Chemical*

- Toxicology. 50(11), Pp. 4042–4050. Doi: 10.1016/J.Fct.2012.08.037.
21. Tjahjani, S., Widowati, W., Khiong, K., Suhendra, A. And Tjokropranoto, R. 2014. Antioxidant Properties of *Garcinia Mangostana* L (Mangosteen) Rind. *Procedia Chemistry*. 13(2009), Pp. 198–203. Doi:10.1016/J.Proche.2014.12.027.
  22. Widowati, W. et al. (2015). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis, Antioxidant, Antiaggregation of Mangosteen Peel Extract (*Garcinia mangostana* L.), *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 4(6), pp. 458–466. doi: 10.17706/ijbbb.2014.4.6.458-466
  23. Pedraza-chaverri, J. et al. (2008). Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*)', *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 46(10), pp. 3227–3239. doi: 10.1016/j.fct.2008.07.024.
  24. Sukatta, U., Takenaka, M., Ono, H., Okadome, H., Sotome, I., Nanayama, K., Thanapase, W., Isobe, S. (2013). Distribution Of Major Xanthonenes in The Pericarp, Aril, And Yellow Gum of Mangosteen (*Garcinia Mangostana* Linn.) Fruit And Their Contribution to Antioxidative Activity. *Bioscience, Biotechnology, And Biochemistry*; 77(5), Pp. 984–987. Doi: 10.1271/Bbb.120931.
  25. Permana, AW, Siti Mariana Widayanti, Sulusi Prabawati, dan Dondy A Setyabudi. (2012) Sifat Antioksidan Bubuk Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Instan Dan Aplikasinya Untuk Minuman Fungsional Berkarbonasi. *J. Pascapanen* 9(2) 2012: 88 - 9.
  26. Zhang J, Bai C. Elevated serum interleukin-8 level as a preferable biomarker for identifying uncontrolled asthma and glucocorticosteroid responsiveness. *Tanaffos*. 2017;16(4):260–9.
  27. Milcic TL. The complete blood count. *Neonatal Netw*. 2010;29(2):109–15.
  28. Yaylaci S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayigit H, Çekiç D, et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl 2):65–70.