

Efek Ekstrak Kulit Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L.) terhadap *Paw Licking Time* Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Formalin

(*The Effect of Arumanis Mango (*Mangifera indica* L.) Peel Extract on the Paw Licking Time in White Male Mice Induced by Formalin*)

Rosita Sopwi Nur Lailly, Cicih Komariah, Rosita Dewi
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln. Kalimantan 31, Jember 68121
e-mail: rositasopwinurlailly@gmail.com

Abstract

Mango is one of the plants which have a lot of benefits in pharmacology. Total phenol in its peel is higher than in its flesh with the main component is mangiferin and quercetin which known have activity to inhibit cyclooxygenase 2 (COX-2) enzyme. The inhibition of COX-2 leads to the decrease of the production of prostaglandin (PGE₂) so it can reduce pain which marked by the decrease of paw licking time on mice induced by formalin. Formalin-induced pain is divided into two phase: early phase at 0-5th minutes and late phase at 15-30th minutes. The aim of this research was to know the effect of Arumanis mango peel extract to decrease the paw licking time in white male mice. The research design was true experimental. The result of analyses used One Way Anova shows that there were significant difference in each treatment groups with significance $p < 0,05$. The LSD analysis on late phase showed no significant difference between the fifth treatment group and the positive control group in LSD test. It can be concluded that arumanis mango peel extract has equal effect with natrium diclofenac in decreasing paw licking time on late phase in dosage 26 mg/g.

Keywords: *mango peel, paw licking time, flavonoid*

Abstrak

Mangga merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki banyak manfaat di bidang farmakologi. Kulit mangga mengandung total fenol yang lebih tinggi daripada buahnya dengan komponen utama mangiferin dan kuersetin yang diketahui memiliki aktivitas dalam penghambatan enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Penghambatan pada COX-2 menyebabkan terjadinya penurunan produksi prostaglandin sehingga menurunkan nyeri yang ditandai dengan penurunan durasi menjilat kaki pada mencit yang diinduksi formalin. Nyeri yang diinduksi formalin dibagi dalam dua fase, yaitu fase *early* pada menit ke 0-5 dan fase *late* pada menit ke 15-30. Penelitian ini bertujuan untuk menunjukkan adanya efek pada pemberian ekstrak kulit mangga arumanis dalam menurunkan *paw licking time* mencit putih jantan. Jenis penelitian ini adalah *true experimental*. Hasil uji analisis *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok perlakuan dengan signifikansi $p < 0,05$. Uji *LSD* pada fase *late* antara kelompok perlakuan 5 dan kontrol positif tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit mangga arumanis memiliki efek menurunkan *paw licking time* yang setara natrium diklofenak pada fase *late* dengan dosis 26 mg/gBB.

Kata kunci: kulit mangga, durasi menjilat kaki, flavonoid

Pendahuluan

Mangga (*Mangifera indica* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang telah dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional sejak lama. Mangga diketahui memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antibakteri, dan analgesik [1]. Secara umum komposisi kimia dari ekstrak mangga terdiri atas polifenol, triterpen, flavonoid, dan fitosterol yang kadarnya berbeda di setiap bagian mangga.

Varietas mangga terbanyak di Indonesia adalah mangga arumanis. Penelitian oleh Masibo dan He menunjukkan bahwa total fenol di kulit mangga lebih banyak daripada daging buahnya dengan komponen utama yaitu mangiferin dan kuersetin [2]. Padahal selama ini pemanfaatan kulit mangga belum banyak dilakukan.

Mangiferin dan kuersetin merupakan zat aktif pada tumbuhan yang memiliki efek anti nyeri. Mangiferin dan kuersetin dapat menurunkan ekspresi COX-2 melalui penghambatan sinyal NF- κ B dan pemblokiran pemasukan koaktivator p300 [3,4]. Kuersetin memiliki kemampuan untuk berikatan dengan *active site* COX-2 sehingga transkripsi COX-2 terganggu [5]. Selain itu, efek antioksidan dari mangiferin dapat menetralkan pelepasan *reactive oxygen species* (ROS) akibat kerusakan sel [6].

Pada penelitian tentang ekspresi nyeri digunakan hewan coba seperti mencit atau tikus untuk meniru kondisi klinis manusia. Induksi nyeri dilakukan dengan menginjeksikan formalin ke kaki kanan belakang hewan coba. Respons nyeri ditunjukkan melalui gerakan menjilat kaki yang kemudian diukur sebagai *paw licking time* untuk menilai derajat nyeri.

Obat yang umum diberikan sebagai pereda nyeri adalah golongan *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAID). Namun penggunaan NSAID memiliki efek samping khususnya di saluran pencernaan dan meningkatkan risiko stroke. Kulit mangga yang selama ini belum dimanfaatkan berpotensi memiliki efek analgesik sehingga dilakukan penelitian mengenai hal tersebut. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data dan informasi tentang efek ekstrak kulit mangga (*Mangifera indica* L.) arumanis terhadap *paw licking time* mencit putih jantan yang diinduksi formalin.

Metode Penelitian

Mangga yang digunakan pada penelitian ini adalah buah mangga (*Mangifera indica* L.) varietas arumanis yang telah diidentifikasi di Laboratorium Botani Jurusan Biologi FMIPA Universitas Jember. Kulit mangga dipilih dari buah mangga mentah yang berasal dari Kabupaten Jember.

Buah mangga yang telah disiapkan dikupas dan dipisahkan antara kulit buah dengan daging buah mangga. Sampel kulit buah mangga dikeringkan, kemudiandihaluskan, dan dimaserasi menggunakan etanol 80%. Ekstrak cair kemudian dievaporasi menggunakan *vacuum rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kulit mangga kental.

Sampel pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) putih jantan sebanyak 28 ekor mencit yang dibagi ke dalam tujuh kelompok perlakuan. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Hewan coba dibagi kedalam tujuh kelompok dengan lima kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kulit mangga, satu kelompok diberikan natrium diklofenak 0,0065 mg/gBB mencit sebagai kontrol positif, dan satu kelompok diberikan Na CMC 1% 0,5 ml sebagai kontrol negatif. Dosis kulit mangga yang diberikan adalah 0,52 mg/grBB mencit, 1,3 mg/grBB mencit, 2,6 mg/grBB mencit, 5,2 mg/grBB mencit, dan 26 mg/grBB mencit. Tiga puluh menit setelah pemberian perlakuan, formalin diinjeksikan secara subkutan pada telapak kaki kanan belakang mencit.

Paw licking time diobservasi dalam 2 fase, yaitu fase *early* pada menit ke 0-5 dan fase *late* pada menit ke 15-30. Pengukuran dilakukan setiap periode lima menit kemudian dijumlahkan dan dicatat dalam data yang berbeda.

Penelitian ini menggunakan uji analisis statistik *One Way Anova* dengan *post hoc* uji beda *LSD*.

Hasil Penelitian

Penelitian mengenai efek ekstrak kulit mangga terhadap *paw licking time* telah

dilakukan pada bulan Desember 2015. Hasil rata-rata *paw licking time* mencit putih jantan fase *early* dapat dilihat pada Tabel 1 dan fase *late* pada Tabel 2.

Tabel 1. Rerata Pengukuran *Paw Licking Time* (PLT) pada Fase *Early*

Kelompok	N	Rerata <i>Paw Licking Time</i> (Detik)
P1	4	153,45
P2	4	147,36
P3	4	147,17
P4	4	145,71
P5	4	87,12
K+	4	50,23
K-	4	155,25

Tabel 2. Rerata Pengukuran *Paw Licking Time* (PLT) pada Fase *Late*

Kelompok	N	Rerata <i>Paw Licking Time</i> (Detik)
P1	4	113,53
P2	4	107,34
P3	4	96,14
P4	4	88,99
P5	4	20,97
K+	4	13,48
K-	4	119,15

Pada fase *early* dan *late* menunjukkan hasil rata-rata *paw licking time* terpanjang didapatkan pada kelompok kontrol negatif (K-). Pada kelompok perlakuan terjadi penurunan *paw licking time* mulai dari kelompok P1 sampai P5. Namun hasil rata-rata pengukuran *paw licking time* pada kelompok perlakuan tersebut

tidak lebih pendek dari hasil pengukuran pada kelompok kontrol positif (K+).

Untuk melihat adanya efek ekstrak kulit mangga terhadap *paw licking time* pada mencit putih jantan dilakukan uji analisis data. Hasil uji analisis *One Way Anova* menunjukkan signifikansi (P) 0,000 ($P < 0,05$), sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok perlakuan. Uji post hoc *LSD* pada fase *early* menunjukkan bahwa kelompok yang memiliki perbedaan signifikan adalah K- dengan P5 dan K+ dengan P5. Sedangkan pada fase *late* kelompok yang memiliki perbedaan signifikan dengan K- adalah P3, P4, dan P5. Tidak didapatkan perbedaan signifikan antara K+ dan P5.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan hasil *paw licking time* masing-masing kelompok penelitian. Hal ini menunjukkan adanya efek pemberian ekstrak kulit mangga terhadap *paw licking time* apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Adanya efek ekstrak kulit mangga terhadap *paw licking time* disebabkan kandungan mangiferin dan kuersetin yang dapat menghambat proses sensitisasi pada nyeri yang ditunjukkan oleh fase *early* dan fase *late*. Fase *early* merupakan fase terjadinya sensitisasi sentral akibat input nosiseptor ke medulla spinalis dan pelepasan mediator inflamasi serta radikal bebas oleh mikroglia. Fase *late* berhubungan dengan proses inflamasi yang terjadi di perifer [7].

Pada fase *early*, hasil uji beda *LSD* menunjukkan kelompok yang memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol negatif adalah kelompok P5 tetapi antara P5 dan kelompok kontrol positif juga terdapat perbedaan signifikan. Kemampuan ekstrak kulit mangga dalam menghambat nyeri di fase *early* terjadi karena mangiferin mampu membatasi aktivasi mikroglia. Mikroglia berperan dalam pelepasan mediator inflamasi dan radikal bebas apabila terjadi kerusakan pada sistem saraf. Pada induksi nyeri oleh formalin tidak terjadi kerusakan saraf sehingga pembatasan aktivasi mikroglia tidak terlalu berpengaruh pada proses sensitisasi sentral. Sedangkan natrium diklofenak bekerja dengan cara menghambat pelepasan *nitric oxide* (NO) dan substansi P yang dapat mensensitisasi sistem saraf [8]. Oleh karena itu meskipun ekstrak kulit mangga dapat

menurunkan *paw licking time* pada nyeri di fase *early* tetapi efeknya belum setara dengan natrium diklofenak.

Fase *late* merupakan fase yang terjadi akibat penurunan ambang batas nosiseptor yang berhubungan dengan pelepasan mediator-mediator inflamasi, yaitu histamin, serotonin bradikinin, dan prostaglandin. Prostaglandin merupakan agen sensitisasi nyeri hasil dari metabolisme endoperoksida oleh enzim COX-2. Aktivitas enzim COX-2 dipengaruhi oleh NF- κ B dan koaktivator p300 yang berfungsi sebagai promotor enzim. Mangiferin dan kuersetin dapat menurunkan ekspresi COX-2 melalui penghambatan sinyal NF- κ B dan pemblokiran pemasukan koaktivator p300. Selain itu kuersetin dapat berikatan dengan *active site* pada COX-2 sehingga dapat mengganggu proses transkripsi enzim. Gangguan proses transkripsi dan ekspresi dari COX-2 ini menyebabkan penurunan produksi prostaglandin yang berperan dalam penghambatan nyeri pada fase *late*.

Hasil uji beda LSD menunjukkan kelompok yang memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol negatif adalah kelompok P3, P4, dan P5. Antara P5 dan kontrol positif tidak terdapat perbedaan signifikan. Dari hasil uji tersebut diketahui bahwa kemampuan ekstrak kulit mangga dalam menghambat nyeri pada fase *late* setara dengan kemampuan natrium diklofenak.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit mangga memiliki efek dalam menurunkan *paw licking time* pada mencit putih jantan yang diinduksi formalin. Efek penghambatan nyeri oleh ekstrak kulit mangga lebih bersifat sebagai analgesik perifer daripada analgesik sentral.

Perlu dilakukan penelitian menggunakan metode lain untuk menguji kemampuan efek ekstrak kulit mangga sebagai analgesik perifer seperti menggunakan metode *writhing test*.

Daftar Pustaka

- [1] Masibo M, He Q. Major Mango Polyphenols and Their Potential Significance to Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2008; 7: 309-319.
- [2] Kim H, Moon JY, Kim H, Lee DS, Cho M, Choi HK, et al. Antioxidant and Antiproliferative Activities of Mango (*Mangifera indica* L.) Flesh and Peel. *Food Chemistry*. 2010; 121: 429-436.
- [3] Xiao X, Shi D, Liu L, Wang J, Xie X, Kang T, et al. Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *Plos One*. 2011; 6 (8): 1-10.
- [4] Vyas A, Syeda K, Ahmad A, Padhye S, Sarkar FH. Perspectives on Medicinal Properties of Mangiferin. *Mini Reviews in Medical Chemistry*. 2012; 12 (5): 412-425.
- [5] D'mello P, Gadhwal MK, Joshi U, Shetgiri P. Modelling of COX-2 Inhibitory Activity of Flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011; 3 (4): 33-40.
- [6] Bhatia HS, Candelario-Jalil E, de Oliveira AC, Olajide OA, Martinez-Sanchez G, Fiebich BL. Mangiferin Inhibits Cyclooxygenase-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Activated Rat Microglial Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2008; 477 (2): 253-258.
- [7] Anaga AO, Onehi EV. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of the Methanol Seed Extract of Carica Papaya in Mice and Rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010; 4 (4): 140-144.
- [8] Paz-Campos MAD, Ortiz MI, Pina AEC, Beltran LZ, Hernandez GC. Synergistic Effect of the Interaction between Curcumin and Diclofenac on the Formalin Test in Rats. *Phytomedicine*. 2014; 21: 1543-1548.