

Pemanfaatan Kulit *Garcinia mangostana* L. sebagai Imunomodulator untuk Meningkatkan Kualitas Sumber Daya Manusia: Sebuah Tinjauan Sistematis

Utilization of Garcinia mangostana L. Peel as an Immunomodulator to Improve the Quality of Human Resources: A Systematic Review

Yunita Satya Pratiwi^{1*}, Dina Mustika Rini², Ifwarisan Defri³, Tawaffani Qubra⁴, Nadien Mutia Intan Maulidi⁵

¹Department of Food Technology, Faculty of Engineering, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jawa Timur, Surabaya, Indonesia

²Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University, Higashi-Hiroshima, Japan

³Department of Food Industry, School of Agricultural Technology and Food Industry, Walailak University, Nakhon Si Thammarat, Thailand

⁴Department of Biotechnology, Graduate School, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

⁵Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Universitas Jember, Jember, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 01-03-2024

Accepted: 09-05-2025

Published online: 20-06-2025

*Koresponden:

Yunita Satya Pratiwi

yunita.satya.tp@upnjatim.ac.id



DOI:

10.20473/amnt.v9i2.2025.377-388

Tersedia secara online:

[https://e-](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

[journal.unair.ac.id/AMNT](https://e-journal.unair.ac.id/AMNT)

Kata Kunci:

Manggis, Imunomodulator, Status kesehatan, Kualitas sumber daya manusia

ABSTRAK

Latar Belakang: Manggis dikenal memiliki sifat imunomodulator yang mampu meremajakan, mengatur, dan memodulasi fungsi sistem kekebalan tubuh. Sebagai sumber antioksidan yang melimpah, kulit manggis berpotensi meningkatkan respons imun dan memperbaiki status kesehatan secara keseluruhan. Namun, kajian lebih mendalam mengenai mekanisme biologis yang mendasari peran imunomodulator kulit manggis masih terbatas.

Tujuan: Studi ini bertujuan untuk mengulas berbagai fungsi biologis kulit manggis yang berkaitan dengan imunomodulasi serta mengeksplorasi potensi terapeutiknya dalam meningkatkan kualitas kesehatan manusia.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) dengan batasan tahun publikasi antara 2013 hingga 2023. Dari 132 artikel yang diperoleh, dipilih sepuluh artikel utama berdasarkan relevansi dan kualitas penelitian.

Diskusi: Kajian ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara khasiat kulit manggis, seperti aktivitas anti-diabetes, anti-obesitas, antidepresan, antiinflamasi, antikanker, dan antioksidan, dengan sistem respons sel imun yang kompleks. Meskipun demikian, sebagian besar penelitian belum mengidentifikasi secara spesifik senyawa aktif yang berperan dalam efek imunomodulator tersebut, dan mekanisme kerjanya masih belum sepenuhnya dipahami. Diperlukan penelitian lanjutan untuk mengisolasi dan mengidentifikasi senyawa bioaktif spesifik dalam ekstrak kulit manggis, selain xanton, guna memahami mekanisme terapeutik yang mendasarinya. Uji klinis dengan desain yang baik dan melibatkan populasi yang beragam, termasuk kelompok rentan, sangat penting untuk memvalidasi kemanjuran dan keamanan ekstrak ini dalam berbagai konteks terapeutik.

Kesimpulan: Studi ini memberikan wawasan penting mengenai potensi kulit manggis sebagai agen imunomodulator, serta dapat menjadi dasar bagi arah penelitian selanjutnya yang berfokus pada pemanfaatan potensi terapeutik dan peningkatan kualitas kesehatan manusia.

PENDAHULUAN

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) adalah tanaman asli Asia Tenggara, termasuk Indonesia, Semenanjung Malaysia, Myanmar, Thailand, Kamboja, Vietnam, dan Kepulauan Maluku. Genus *Garcinia* terdiri dari sekitar 400 hingga 800 spesies dan termasuk dalam keluarga *Clusiaceae* (sebelumnya *Guttiferae*). Selama dua abad terakhir, manggis juga telah dibudidayakan di

daerah tropis lainnya seperti India, Australia, Brasil, dan Honduras¹.

Sering disebut sebagai "Ratu Buah", manggis terkenal baik di dalam maupun di luar negeri karena rasanya yang unik. Hampir semua bagian tanaman, kulit, buah, biji, kulit kayu, dan daunnya, dapat dimanfaatkan sebagai obat alami untuk berbagai penyakit. Manggis menunjukkan aktivitas antioksidan yang signifikan karena tingginya kandungan xanthone². Xanthone dari hasil

ekstrak berbagai bagian tanaman, memiliki sifat antioksidan dalam membantu mengurangi akumulasi radikal bebas yang dihasilkan melalui respirasi selama penyimpanan buah³. Baik xanthone maupun antosianin menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat dengan menangkal efek berbahaya dari spesies oksigen reaktif dan menghambat degenerasi sel⁴.

Selain sifat antioksidannya, manggis juga telah dikenal karena potensi farmakologisnya sebagai imunomodulator. Sifat-sifat ini meliputi efek antiinflamasi, antitumor, antidepresan, antimikroba, antikanker, antiparasit, antiplasmodial, dan antidiabetik⁵. Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF), sekitar 537 juta orang dewasa berusia 20 hingga 79 tahun terkena diabetes secara global pada tahun 2021. Akibatnya, efek antidiabetik manggis dapat berkontribusi pada pencegahan dan pengelolaan diabetes melitus. Konsumsi manggis secara teratur dapat membantu melindungi organ dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh, sehingga tahan terhadap virus, bakteri, gangguan metabolisme, dan penyakit menular akibat kekurangan antioksidan.

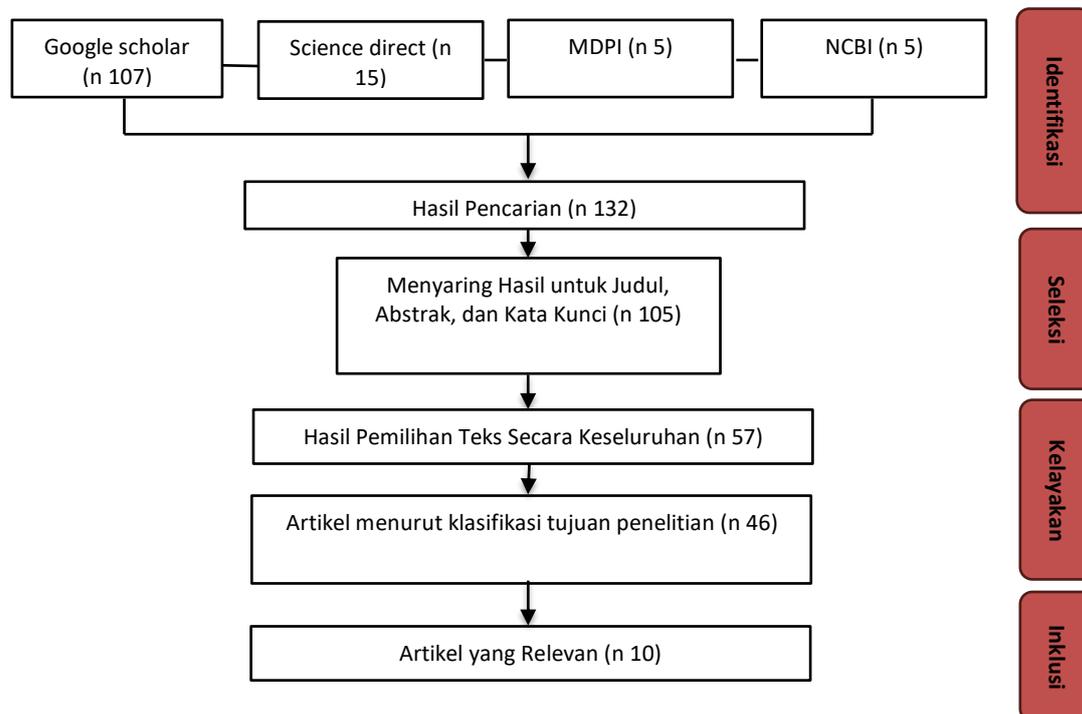
Sistem imun memainkan peran penting dalam mempertahankan tubuh terhadap agen infeksius dan menjaga kesehatan secara keseluruhan⁶. Manggis merupakan sumber antioksidan yang menjanjikan untuk dapat ditambahkan ke dalam berbagai makanan dan produk kesehatan seperti teh, bubuk instan, tablet, kapsul, dan makanan fungsional. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa mengonsumsi produk yang kaya antioksidan dapat meningkatkan respons imun secara signifikan dan memperbaiki penilaian kesehatan subjektif individu⁴. Baik penelitian *in vivo* maupun *in vitro* telah menunjukkan bahwa senyawa flavonoid yang ada dalam manggis merangsang aktivitas imun. Secara

husus, kulit manggis dilaporkan memiliki efek antiinflamasi terhadap berbagai penyakit degeneratif dan infeksi⁷. Namun, fungsi biologis spesifik kulit manggis dalam memodulasi respons imun masih kurang dipahami.

Banyak artikel telah membahas secara umum efek kesehatan dari manggis yang menguntungkan. Namun, belum ada ulasan atau pendapat yang secara komprehensif merangkum zat aktif kulit manggis, seperti meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan kualitas sumber daya manusia. Penelitian ini memberikan gambaran dan membahas beragam fungsi biologis kulit manggis yang terkait dengan imunomodulasi, serta memanfaatkan potensi terapeutik dan meningkatkan kesehatan manusia.

METODE

Ulasan ini akan fokus pada penjabaran temuan terbaru tentang potensi imunomodulator dari kulit manggis. Metode yang digunakan dalam proses penulisan yaitu *Systematic Literature Review* (SLR)⁸. Ada beberapa tahap yang terlibat dalam mempersiapkan tinjauan ini: melakukan pencarian literatur, memilih literatur yang relevan, menyajikan data, menganalisis data, dan menarik kesimpulan, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1. Pencarian dilakukan melalui empat database jurnal: Google Scholar, Science Direct, MDPI, dan NCBI. Pencarian komprehensif dilakukan dengan kata kunci "manggis", "manggis AND pemanfaatan", "imunomodulator", "sistem kekebalan AND sistem", dan "kesehatan AND kualitas sumber daya manusia" yang diterbitkan dari tahun 2013 hingga 2023. Sebanyak 132 artikel diidentifikasi, kemudian disaring untuk mengetahui relevansi penelitian ini. Dengan ditemukan 10 artikel diproses dalam bentuk tabel, dianalisis, dan ditinjau.



Gambar 1. Tahap *systematic literature review*

DISKUSI

Garcinia mangostana L.

Garcinia mangostana L., umumnya dikenal sebagai manggis, adalah obat herbal yang semakin banyak dibudidayakan karena potensi terapeutiknya. Pohon manggis dapat tumbuh setinggi 25 m, dengan diameter batang sekitar 45 cm. Tumbuh subur pada ketinggian mulai dari 0-600 m di atas permukaan laut, di daerah dengan suhu udara rata-rata 20-30°C, dan di tanah dengan pH 5-7⁹. Lebih dari 70 senyawa xanthone yang berbeda telah diisolasi dari tanaman manggis. Diantaranya, α-mangostin telah diidentifikasi memiliki sifat anti-kanker¹⁰. Keamanan ekstrak dan senyawa yang

berasal dari *Garcinia mangostana* L. telah dikonfirmasi pada percobaan hewan, di mana efek sitotoksiknya diamati secara khusus dengan menargetkan sel tumor sambil melindungi sel normal. Namun, karena toksisitas xanthone bergantung pada dosis, sistem penghantaran baru telah dikembangkan untuk meningkatkan kemanjurannya terhadap sel kanker dengan meminimalkan efek buruk pada jaringan sehat⁹.

Senyawa bioaktif yang ada dalam kulit manggis telah menunjukkan potensi sebagai imunomodulator. Studi terbaru yang mengeksplorasi potensi imunomodulator dari kulit manggis dirangkum dalam Tabel 1 dan 2 berdasarkan artikel yang dipilih.

Tabel 1. Hasil seleksi artikel: Aktivitas imunomodulator kulit manggis

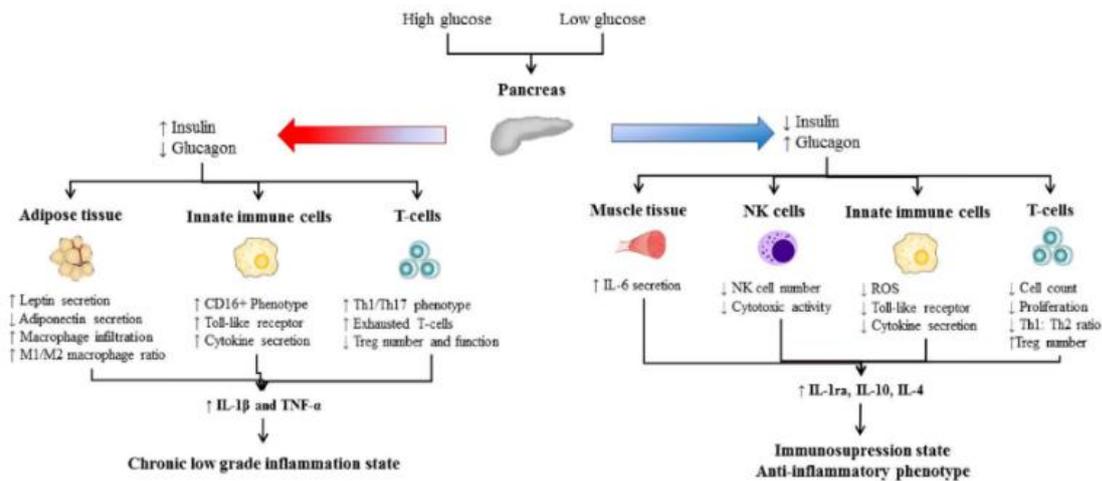
Faktor Spesifik	Metode Experimental	Aktivitas Imunomodulator	Referensi
Xanthone	<i>In vivo</i> : tikus yang diinduksi aloksan	Anti-diabetes	Maliangkay <i>et al</i> , 2018 ¹¹
α-mangosteen, procyanidin, anthocyanin, hydroxycitric acid	<i>In vivo</i> : Sindrom metabolik akibat diet	Anti-obesitas	John <i>et al</i> , 2021 ¹²
α- and γ-mangosteen	<i>In vivo</i> : Model tikus depresi FSL	Anti-depresi	Oberholzer <i>et al</i> , 2018 ¹³
-	<i>In vivo</i> : peradangan yang disebabkan oleh putih telur pada tikus	Anti-inflamasi	Megawati, 2019 ¹⁴
-	<i>In vitro</i> : MCF-7 cell	Anti-kanker, antioksidan	Geetha <i>et al</i> , 2020 ¹⁵
-	<i>In vitro</i> : H357 and HeLa cell	Anti-kanker, antioksidan	Janardhanan <i>et al</i> , 2020 ¹⁶

FSL: *Flinders Sensitive Line*, MCF-7: Sel Kanker Payudara, HeLa: Sel Kanker Serviks, H357: Karsinoma Sel Skuamosa Lidah.

Anti-Diabetes

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, diabetes melitus diproyeksikan menjadi penyebab kematian ketujuh pada tahun 2030. Sebuah penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pemberian rebusan kulit manggis, yang kaya akan antioksidan seperti antosianin, xanton, tanin, dan asam fenolik, secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah pada responden jika dikombinasikan dengan praktik gaya hidup sehat dan modifikasi pola makan¹⁷. Diabetes melitus ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat disfungsi sel beta pankreas. Bukti terbaru menunjukkan bahwa sifat antioksidan manggis dapat membantu mengatur sekresi insulin¹. Antioksidan dalam manggis juga dapat melindungi sel beta pankreas dari kerusakan radikal bebas, mendukung fungsi kekebalan tubuh dan mengurangi kadar glukosa pada pasien diabetes.

Seperti yang diilustrasikan pada Gambar 2, meskipun tidak ada perbandingan langsung perubahan imunologis antara individu dengan kadar glukosa darah yang berbeda, berbagai penelitian menunjukkan bahwa keadaan glikemik memengaruhi respons imun¹⁸. Hipoglikemia dikaitkan dengan berkurangnya pengendalian imun, termasuk berkurangnya fungsi sel T dan sel *Natural Killer* (NK) serta peningkatan sitokin antiinflamasi. Sebaliknya, hiperglikemia cenderung menyebabkan peradangan kronis, yang ditandai dengan peningkatan aktivitas makrofag M1 dan monosit, polarisasi Th1/Th17, penurunan fungsi Treg, dan peningkatan sitokin proinflamasi dan adipokin. Temuan ini memperkuat peran metabolik dalam memodulasi fungsi sel imun dan dinamika respons imun.



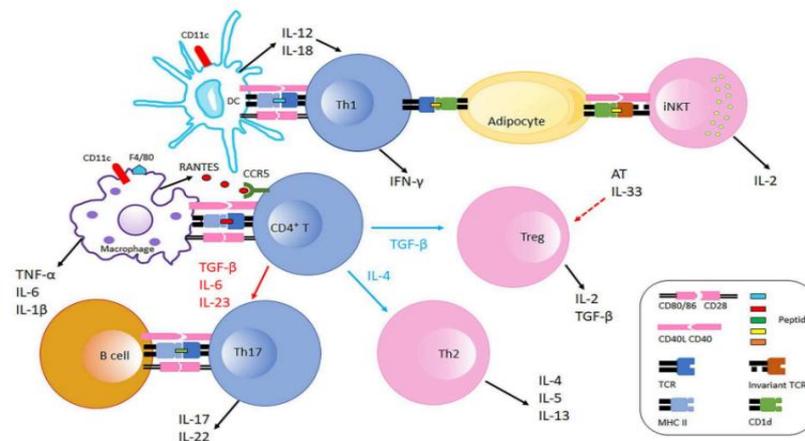
Gambar 2. Pengaruh kadar gula darah terhadap kekebalan sistem imun¹⁸

Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis dapat menekan kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan^{11,12}. Dosis ekstrak 150 mg/kg berat badan memiliki efek yang lebih nyata dalam mengurangi gejala hiperglikemia daripada dosis 300 mg/kg berat badan. Terkait dengan penelitian saat ini, temuan ini menyoroti potensi kulit manggis, yang mengandung senyawa bioaktif, khususnya xanthone, dalam memberikan efek antidiabetik. Hal ini terbukti dari uji coba yang dilakukan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan aloksan untuk mengevaluasi penurunan glukosa darah. Aktivitas antidiabetik yang diamati menunjukkan bahwa antioksidan dalam kulit manggis berkontribusi untuk menurunkan kadar glukosa darah^{11,12}. Namun, masih belum ada bukti nyata terkait mekanisme molekuler dan seluler yang tepat dengan menggunakan senyawa bioaktif ini untuk meringankan gejala diabetes. Penelitian *in vitro* lebih lanjut yang melibatkan kultur sel terkait dengan produksi insulin, penyerapan glukosa, dan peradangan, serta pengkajian penelitian *in vivo*

diperlukan untuk menjelaskan mekanisme yang mendasarinya.

Anti-Obesitas

Penelitian mengenai respons imun dalam tubuh selama obesitas masih terbatas. Akan tetapi, beberapa penelitian menunjukkan bahwa obesitas dapat menyebabkan peradangan dan penyakit terkait, dengan implikasi potensial terhadap respons imun. Obesitas dapat mengakibatkan keberadaan makrofag M1 yang baru akan terpolarisasi dengan fenotipe proinflamasi dan sekresi sitokin (misalnya, TNF- α), yang menyebabkan peningkatan makrofag sebagai efektor dalam program kompleksitas imun. Akibatnya, respons imun memicu reaksi inflamasi kronis dalam jaringan adiposa, yang melibatkan berbagai sel T efektor, sel B, sel NK, dan lainnya, hal tersebut menghasilkan sitokin yang mengatur akumulasi dan aktivitas makrofag M1 proinflamasi, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3¹⁹. Oleh karena itu, obesitas memicu respons imun yang menyebabkan peradangan.



Gambar 3. Interaksi sistem kekebalan tubuh pada obesitas²⁰

Gambar 3 menunjukkan interaksi sel imun dalam jaringan adiposa selama obesitas²⁰. Obesitas menggeser polarisasi makrofag ke arah fenotipe M1 (F4/80+), makrofag kemudian merekrut sel T CD4+ dengan

memproduksi RANTES, dan ligan CCR5 yang diekspresikan pada sel T. Setelah distimulasi dengan sitokin sebagai penentu, sel T CD4+ berdiferasiasi menjadi berbagai jenis efektor, termasuk sel Th1, Th2,

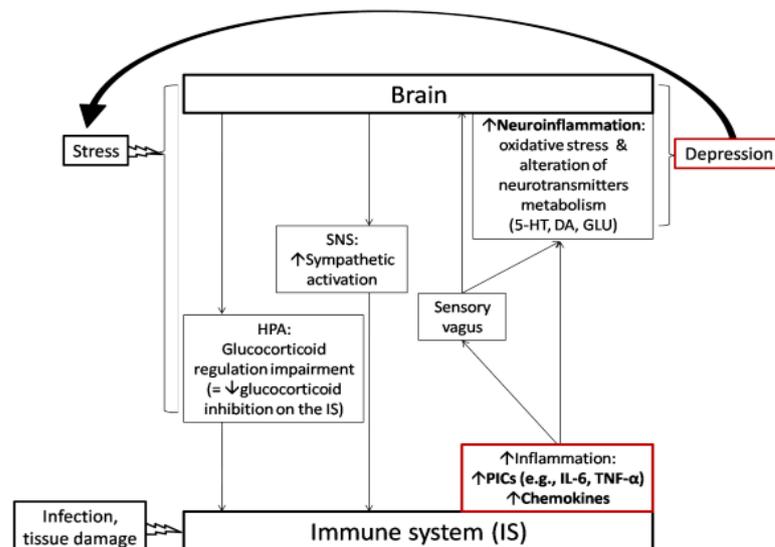
Th17, dan Treg. Sel DC+ CD11c mengeluarkan IL-12 dan IL-18, yang selanjutnya mempolarisasi sel T CD4+ menjadi sel Th1 dalam jaringan adiposa (AT). Sel Th1 berinteraksi dengan adiposit melalui molekul MHC kelas II, menekan produksi AT IL-33 dari sumber seluler yang tidak ditentukan, yang mendorong proliferasi Treg. Adiposit juga berkomunikasi dengan sel iNKT melalui molekul CD1d yang diekspresikan pada adiposit, kemudian mendorong sel iNKT untuk memproduksi IL-2 dan sitokin lain yang bekerja melawan peradangan AT. Interaksi sel B dan Th17 kemungkinan dimediasi oleh molekul MHC kelas II dan reseptor kostimulatori yang memfasilitasi produksi IL-17 dan IL-22. Selama obesitas, populasi Th2 dan Treg AT menurun, dan keseimbangan bergeser ke arah respons proinflamasi dengan peningkatan populasi Th1 dan Th17. Sel T proinflamasi khas pada AT digambarkan dengan warna biru, sedangkan sel T antiinflamasi pada AT ditunjukkan dengan warna merah muda²⁰.

Pasien wanita obesitas mengalami penurunan berat badan saat lingkar lengan mereka diukur dalam jangka waktu panjang, setelah pemberian dosis manggis yang lebih tinggi. Hasilnya menunjukkan penurunan lemak atau lipogenesis melalui beberapa mekanisme, salah satunya melibatkan pemantauan kadar protein C-reaktif (CRP). Penurunan CRP terbukti efektif dalam mengurangi dan mengendalikan peradangan kronis pada pasien obesitas²¹. John dkk, 2021¹² menunjukkan bahwa suplementasi komponen kulit manggis selama 8 minggu, seperti α -manggis, prosianidin, antosianin, dan asam hidroksi sitrat, dapat memperbaiki obesitas dengan mengurangi infiltrasi sel inflamasi, membatasi perluasan adiposit, dan mengurangi perubahan jaringan adiposa terkait usia peradangan. Kulit manggis memperbaiki gejala fisiologis, metabolik, hati, dan kardiovaskular pada

tikus dengan sindrom metabolik¹². Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa α -manggis dilaporkan dapat mengurangi jumlah makrofag, memodifikasi polarisasi makrofag proinflamasi, dan melemahkan sitokin proinflamasi, termasuk IL-1 β , iNOS, dan TNF, dalam jaringan adiposa yang terkait dengan penuaan²². Namun, peran pasti prosianidin, antosianin, dan asam hidroksi sitrat dari kulit manggis dalam mengurangi obesitas belum sepenuhnya dapat disimpulkan. Meskipun penelitian pada hewan memberikan pengetahuan baru yang berharga, tetapi uji klinis manusia yang dirancang dengan baik sangat penting untuk memvalidasi potensi kulit manggis.

Anti-Depresi

Banyak penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara kondisi sistem imun dan terjadinya depresi, atau sebaliknya. Sistem Saraf Pusat (SSP) dapat memodulasi sistem imun melalui mekanisme yang melibatkan sistem saraf dan endokrin. Ketika salah satu sistem ini dalam keadaan marah atau emosi negatif, sistem ini mengaktifkan aksis HPA dan aksis simpatik adrenal-meduler, yang menyebabkan penurunan imunitas disertai korelasi positif antara agresi dan kadar sitokin perifer²¹. Pembentukan peradangan diketahui dapat merangsang respons imun. Stres kronis dapat menekan atau mengatur respons imun bawaan dan adaptif dengan mengubah sitokin tipe 1 dan tipe 2, yang memicu peradangan tingkat rendah, yang dapat mengakibatkan peningkatan mekanisme immunosupresif²³. Kulit manggis memiliki aktivitas antioksidan pro kognitif, efek positif pada tikus *Flinders Sensitive Line* (FSL), model genetik depresi setelah pengobatan akut dan kronis, dibandingkan dengan antidepresan imipramine (IMI).



Gambar 4. Interaksi sistem imun dan depresi²⁴

Gambar 4 menggambarkan interaksi antara sistem imun dan sitokin proinflamasi (PIC) (misalnya, IL-6, TNF- α) dan fungsi otak. Sebagai respons terhadap infeksi atau kerusakan jaringan, sistem imun secara otomatis diaktifkan. Demikian pula, stres dan kecemasan menyebabkan aktivasi sistem imun, terutama melalui

sistem saraf simpatik (SNS) dan gangguan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Aktivasi sistem imun mengakibatkan peningkatan inflamasi ditandai oleh peningkatan kadar PIC dan kemokin, dengan cara tidak langsung melalui saraf vagus dan secara langsung melewati aliran darah, hal tersebut menyebabkan

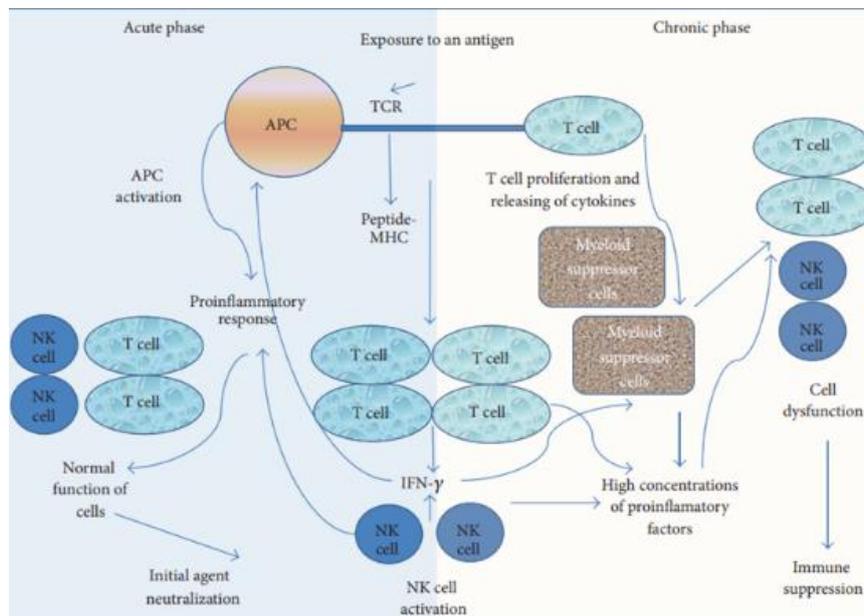
neuroinflamasi beserta stres oksidatif dan perubahan metabolisme neurotransmitter (5-HT: serotonin, DA: dopamin, GLU: glutamat), yang berkontribusi terhadap gejala depresi. Sebaliknya, depresi dapat menempatkan individu pada risiko yang lebih tinggi terhadap stres fisik atau psikologis. Meningkatnya kejadian iritasi memberi sinyal pada sistem saraf pusat untuk memicu atau mengintensifkan "perilaku sakit," menyebabkan beberapa perubahan dari suasana hati yang buruk, kelelahan, anhedonia, peningkatan kepekaan terhadap rasa sakit, kehilangan nafsu makan, dan defisit kognitif, sekumpulan tanda dan gejala yang mengingatkan pada keputusan manusia²⁴.

Sebuah penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa penggunaan bubuk kulit manggis berkontribusi pada beberapa efek positif yang terkait dengan kesehatan dan fungsi otak. Secara khusus, pengobatan tersebut menghasilkan penurunan peroksidasi lipid, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan kadar MDA, dan perbaikan kondisi yang terkait dengan wilayah hipokampus otak. Perbaikan ini terlihat dalam pengenalan memori dan efek serotonergik, yang menunjukkan dampak potensial pada pengaturan suasana hati. Selain itu, kulit manggis yang diekstraksi dengan etanol menunjukkan efek antioksidan yang signifikan pada subjek dengan cedera otak traumatis. Kulit manggis meningkatkan kadar enzim antioksidan SOD sekaligus mengurangi apoptosis neuronal, suatu proses kematian sel dalam neuron. Penurunan ini dikaitkan dengan penurunan regulasi berbagai faktor yang terlibat dalam apoptosis, termasuk faktor pemicu apoptosis (AIF), caspase-8, dan caspase-9, bersama dengan penurunan kadar MDA, penanda stres oksidatif. Perbaikan yang diamati dalam pengenalan memori, efek serotonergik, dan efek perlindungan terhadap kerusakan neuronal dan stres oksidatif merupakan faktor yang relevan dalam konteks depresi dan kesehatan otak²². Dalam literatur ilmiah sebelumnya, membahas hubungan

antara stres dan potensi sifat antidepresan dari jus kulit manggis. Pemberian jus kulit manggis telah diamati dapat mengurangi kadar kortisol pada tikus yang mengalami stres disebabkan oleh faktor-faktor seperti penambahan berat badan dan paparan kebisingan. Efek ini diyakini terjadi melalui penghambatan penyerapan kembali noradrenalin dan serotonin ke dalam neuron presinaptik, sehingga memodulasi kadar neurotransmitter dan mendorong keadaan emosional yang lebih baik^{23,25}. Oleh karena itu, temuan tersebut menunjukkan bahwa kulit manggis, terutama dalam bentuk bubuk atau ekstrak etanol, dapat memainkan peran bermanfaat dalam memperbaiki faktor terkait depresi atau gejala depresi dengan memengaruhi kesehatan otak, tingkat stres oksidatif, dan perlindungan neuronal. Penelitian lebih lanjut dapat mengeksplorasi efek langsung pada gejala depresi dan pengaturan suasana hati untuk lebih memahami peran potensial kulit manggis sebagai antidepresan.

Antiinflamasi

Peradangan terdiri dari tiga fase: peradangan akut, respons imun, dan peradangan kronis. Peradangan biasanya merupakan respons protektif dari sistem imun atau pertahanan yang bertujuan untuk mencegah, membatasi, dan memperbaiki kerusakan sel disebabkan oleh patogen atau biomolekul endogen²⁶. Respons ini mungkin tidak terjadi secara efektif jika tidak ada nutrisi yang mendukung sistem imun dalam memerangi peradangan. Di antara senyawa antioksidan, flavonoid yang ditemukan dalam manggis telah menunjukkan potensi sebagai agen antiinflamasi dengan menghambat sitokin proinflamasi, khususnya faktor nekrosis tumor- α (TNF- α). Flavonoid ini mengurangi aktivasi jalur pensinyalan TNF- α ²². Meskipun beberapa mekanisme patofisiologis ada dalam sistem imun dalam menekan proinflamasi, artikel ini berfokus pada mekanisme paling signifikan yang terlibat dalam proses inflamasi.



Gambar 5. Terjadinya peradangan dan pengaruhnya terhadap sistem kekebalan tubuh²⁶

Gambar 5 mengilustrasikan proses peradangan dan respons imun (IIR). Mekanisme pertahanan utama sistem imun melibatkan aktivasi berbagai fenotipe sel dan jalur pensinyalan antarsel. Di antara sitokin, interleukin (IL-1 dan IL-6) dan TNF- α memainkan peran utama dalam menginduksi IIR melalui regulasi monosit. Sel imunokompeten seperti makrofag, neutrofil, fibroblas, dan sel endotel sangat penting untuk fungsi optimal sistem imun²⁷.

Pendekatan alternatif untuk mengelola peradangan dengan efek samping minimal melibatkan penggunaan pengobatan yang berasal dari tanaman, dengan manggis menunjukkan potensi yang menjanjikan. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis secara signifikan mengurangi volume edema rata-rata, yang menunjukkan efektivitasnya sebagai agen antiinflamasi¹⁴. Megawati, 2019¹⁴ menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak kulit manggis 1%, 2%, dan 3% b/v menghasilkan efek antiinflamasi pada tikus. Senyawa aktif yang bertanggung jawab atas efek ini adalah flavonoid.

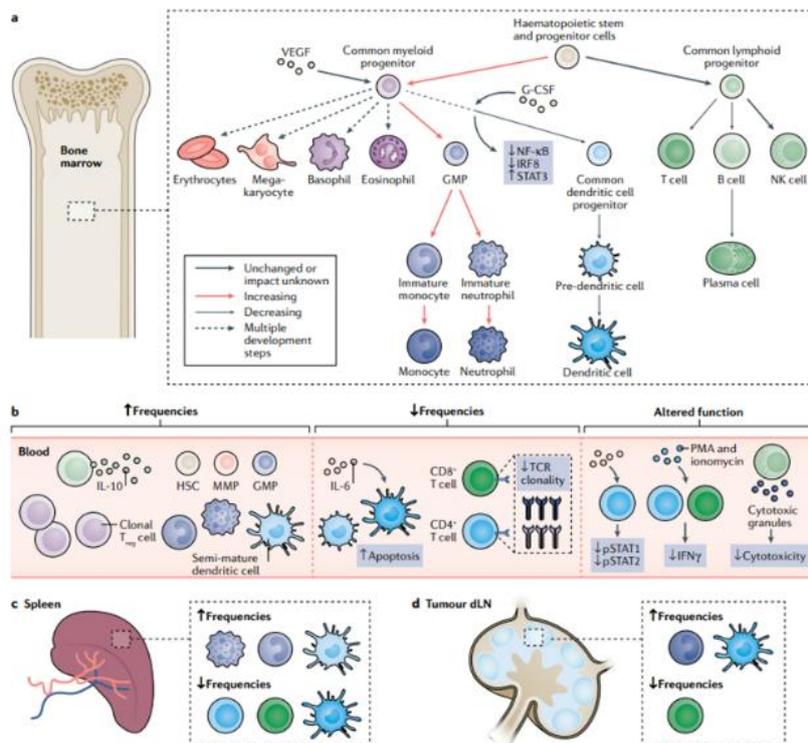
Penelitian lain mengamati peran senyawa γ -mangostin dan flavonoid, konstituen utama xanthone, dalam menghambat produksi enzim siklooksigenase (COX), yang merupakan kontributor utama terhadap respons inflamasi²⁸. Flavonoid memberikan penghambatan permanen pada pelepasan enzim COX (prostaglandin sintetase), yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi senyawa endoperoksida. Proses ini pada akhirnya mengurangi pembentukan prostaglandin dan menekan penurunan inflamasi. Sebagai hasil dari penekanan ini, pengurangan jumlah neutrofil diamati. Dengan demikian, ekstrak kulit manggis telah terbukti efektif dalam mengobati radang gusi²⁹.

Meskipun γ -mangostin dan flavonoid telah diidentifikasi sebagai senyawa aktif utama, analisis komprehensif terhadap spektrum penuh terhadap konstituen bioaktif dalam ekstrak kulit manggis masih diperlukan. Mengisolasi dan mengidentifikasi molekul bioaktif spesifik yang bertanggung jawab atas pengamatan efek antiinflamasi akan memfasilitasi pengembangan terapi yang ditargetkan. Selain itu, penjelasan lebih lanjut tentang mekanisme molekuler yang mendasari efek ini diperlukan.

Anti-Kanker

Kanker merupakan penyakit sistemik yang ditandai dengan peradangan berkepanjangan, dimulai selama pertumbuhan tumor bersamaan dengan faktor eksternal sehingga mempercepat perkembangan dari tumor menjadi kanker³⁰. Faktor lain yang berkontribusi terhadap kejadian kanker adalah hubungan antara gaya hidup dan keberadaan radikal bebas, hal tersebut dapat dikurangi dengan mengonsumsi antioksidan dalam jumlah yang cukup salah satunya ditemukan dalam buah manggis.

Proses pembentukan kanker dan dampaknya terhadap sistem imun telah dipelajari secara ekstensif. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa selama fase eliminasi, terdapat respons inflamasi dan inisiasi sinyal bahaya terkait dengan sel tumor. Selain itu, sekresi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-12 (IL-12) dan interferon-gamma (IFN- γ), bersama dengan kematian sel imun bawaan (misalnya, sel pembunuh alami (NK), sel dendritik (DC), dan makrofag), sedang diamati. Dalam beberapa kasus, sel kanker yang baru terbentuk menghindari pengawasan imun, yang menyebabkan gejala klinis lebih lanjut³⁰.



Gambar 6. Sistem imun dan mekanisme kanker²⁸

Gambar 6 mengilustrasikan bahwa disregulasi imun sistemik diakibatkan oleh keberadaan sel tumor. Sistem imun perifer terganggu pada berbagai jenis tumor. Selama perkembangan tumor, diketahui bahwa sumsum tulang, darah, limpa, dan kelenjar getah bening membentuk jaringan imunologi yang terus berkomunikasi. Secara kolektif, penelitian yang dilakukan pada berbagai tumor manusia dan tikus menunjukkan bahwa imunitas perifer mengalami penekanan. Keadaan ini ditandai oleh proliferasi jenis sel antiinflamasi, penurunan faktor utama imunitas antitumor, dan perubahan *metalloproteinase matriks* (MMP) dan sumber multipotensi lainnya³⁰.

Manggis berpotensi berfungsi sebagai agen imunomodulator, yang meningkatkan keseimbangan dalam sistem imun, khususnya sebagai agen antikanker. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa terdapat aktivitas antikanker pada pemberian ekstrak kulit manggis yang signifikan saat diuji pada sel MCF-7, sebagaimana dibuktikan oleh perubahan morfologi yang berbeda pada kematian sel apoptosis. Efek ini dikaitkan dengan keberadaan senyawa polifenol dalam ekstrak, fungsinya dikenal dalam membersihkan radikal bebas yang dihasilkan dari spesies oksigen dan nitrogen reaktif (ROS/RNS). Senyawa-senyawa ini menunjukkan kapasitas untuk menginduksi apoptosis secara khusus pada sel kanker, sehingga memperkuat potensi ekstrak kulit manggis sebagai agen antikanker yang efektif melalui sifat-sifatnya yang menginduksi apoptosis¹⁵.

Di sisi lain, penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa kandungan xanthone, khususnya α -mangostin, menunjukkan aktivitas antiproliferatif dan apoptosis. Senyawa tersebut ditemukan mengaktifkan enzim apoptosis caspase-3 dan caspase-9, tetapi tidak pada caspase-8, yang menunjukkan bahwa α -mangostin mengantarkan apoptosis melalui jalur mitokondria³¹. Selain itu, penelitian terpisah difokuskan pada pemeriksaan ekstrak etanol kulit manggis, yang mengamati aktivitas sitotoksiknya dan kapasitasnya untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker mulut dan serviks. Temuan tersebut memperkuat potensi ekstrak kulit manggis sebagai agen terapeutik untuk kanker. Sitotoksitasitas dan induksi apoptosis yang diamati pada sel kanker semakin mendukung efektivitasnya dalam mengobati kanker mulut dan serviks. Temuan ini menegaskan kembali perannya sebagai agen terapeutik antikanker yang potensial¹⁶. Namun, kedua penelitian tersebut menyelidiki potensi antikanker ekstrak kulit manggis melalui eksperimen *in vitro*, yang tidak memperhitungkan kompleksitas respons fisiologis manusia. Pemahaman yang lebih komprehensif tentang efek ekstrak kulit manggis sebagai agen antikanker memerlukan penelitian *in vivo* menggunakan model hewan atau uji klinis yang melibatkan subjek manusia.

Antioksidan

Penelitian sebelumnya menyelidiki efek imunomodulator ekstrak etanol dari daun manggis pada tikus putih jantan. Tikus diberikan berbagai dosis ekstrak selama enam hari, diikuti dengan penilaian indeks fagosit dan jumlah sel leukosit pada hari ketujuh. Ekstrak kulit

manggis, pada dosis 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 900 mg/kg BB, meningkatkan indeks fagosit (>1) dan meningkatkan jumlah sel leukosit, yang menunjukkan potensi sifat imunostimulasinya³. Xanthone telah menunjukkan kemampuan untuk melindungi tubuh dari radikal bebas, melawan penuaan, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, dan mengelola berbagai penyakit degeneratif^{30,32}. Hal ini mendukung temuan sebelumnya yang menunjukkan bahwa, berkenaan dengan kapasitas fagositosis, jumlah bakteri yang difagositosis oleh 50 makrofag tidak hanya tetap konsisten tetapi juga menunjukkan tren peningkatan saat terpapar pada konsentrasi 70%. Hal ini memperkuat aktivitas imunomodulatorinya, yang didukung oleh analisis komparatif dengan kontrol positif yang lebih kuat^{31,33}.

Efek imunomodulatori yang dikaitkan dengan kulit manggis terutama disebabkan oleh aktivitas antioksidannya yang kuat. Kulit manggis membantu mengatur fungsi sistem imun dan mengurangi kerusakan oksidatif. Modulasi tingkat stres oksidatif telah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas sel imun, yang mendorong respons imun yang lebih efisien. Sementara mekanisme lain dapat berkontribusi pada sifat imunomodulatorinya, aktivitas antioksidan tetap menjadi faktor signifikan yang memengaruhi efek yang diamati pada sistem imun. Misalnya, seperti yang disebutkan sebelumnya, ekstrak kulit manggis terbukti mengurangi kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan¹¹, sebagian dengan memberikan efek antioksidannya melalui α - dan γ -mangostin. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa antioksidan dapat mengurangi kadar spesies oksigen reaktif (ROS), yang jika tidak akan merusak pulau beta pankreas dan mengganggu produksi insulin^{32,34}. Selain itu, ekstrak manggis telah menunjukkan efek antikanker, antiinflamasi, dan antidepresi yang potensial³⁵.

Potensi Kulit Manggis pada Peningkatan Kualitas Sumber Daya Manusia

Konsumsi manggis diharapkan dapat memberikan perlindungan pada organ vital dan meningkatkan kekebalan terhadap berbagai macam virus, bakteri, dan gangguan metabolisme karena peran imunomodulatori dari konstituen antioksidannya. Studi yang mengeksplorasi sifat imunomodulatori manggis sering kali berfokus pada profil konstituen aktifnya, khususnya kandungan antioksidan yang memainkan peran penting dalam fungsi ini. Akibatnya, manggis berpotensi untuk berfungsi sebagai pengobatan alternatif untuk kondisi yang terkait dengan faktor metabolik atau neurologis. Ia menghadirkan kemungkinan terapeutik yang bebas dari komplikasi, termasuk efek anti-diabetes, anti-obesitas, anti-kanker, anti-inflamasi, dan anti-depresi. Interaksi kompleks antara penyakit dan sistem kekebalan tubuh menggarisbawahi potensi manggis sebagai agen terapeutik. Sifat intrinsiknya dan hubungannya dengan gangguan yang berhubungan dengan kekebalan tubuh menjadikannya kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan pengobatan baru.

Tabel 2. Hasil seleksi artikel: Pemanfaatan kulit manggis pada beberapa produk

Bagian Tumbuhan	Penggunaan	Referensi
Kulit Manggis	Es Krim	Yani <i>et al</i> , 2021 ³⁴
Kulit Manggis - Xanthone	Antiseptik, <i>yoghurt</i> , pempek, <i>wedang</i>	Wathoni <i>et al</i> , 2021 ³⁶
Kulit Manggis - Antioksidan	Teh, Roti dan Kue	Rahmawati <i>et al</i> , 2022 ³⁷
Kulit Manggis - Antioksidan, α -mangosteen, dan xanthone	Tablet Suplemen Anti Kanker	Banjarnahor, 2023 ³²

Beragamnya aplikasi tanaman manggis, termasuk dalam tablet antikanker, teh herbal, bubuk gula kristal, produk antiseptik, sabun, pewarna makanan alami, dan sebagai bahan komposit dalam makanan olahan seperti kue, es krim, roti, dan yogurt, menyoroti keserbagunaannya baik dalam bentuk topikal maupun oral, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2. Sebuah studi sebelumnya yang berfokus pada penilaian organoleptik menemukan bahwa es krim yang mengandung kulit manggis menunjukkan rasa, warna, aroma, tekstur, dan *aftertaste* yang netral hingga agak enak³⁸. Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan kulit manggis tidak menghasilkan rasa asam atau tidak enak, sehingga dapat diterima secara luas di berbagai komunitas.

Meningkatnya minat masyarakat terhadap dan pemanfaatan manggis memvalidasi multifungsinya, menunjukkan bahwa setiap bagian dari buah tersebut memiliki nilai lebih dari sekadar dibuang sebagai limbah. Studi lain menekankan potensi kulit manggis sebagai bahan makanan fungsional, khususnya dalam pempek olahan, karena kandungan antioksidannya, yang mendukung optimalisasi sel imun dan meningkatkan kinerja sistem imun^{18,36}. Hal ini semakin menunjukkan bahwa buah manggis memiliki aplikasi yang luas dalam industri makanan, berkontribusi terhadap pengurangan limbah dan diversifikasi penggunaan.

Selain itu, sebuah studi terpisah mencatat efektivitas kulit manggis dalam bentuk tablet untuk pengobatan kanker yang konsisten, dengan menyebutkan efisiensi biaya dan penerimaan masyarakat yang tinggi³². Penggunaan kulit manggis dalam pengobatan herbal sudah mapan dan didukung oleh banyak penelitian sebelumnya, tanpa efek samping yang dilaporkan, menjadikannya terapi alternatif yang sudah lama ada.

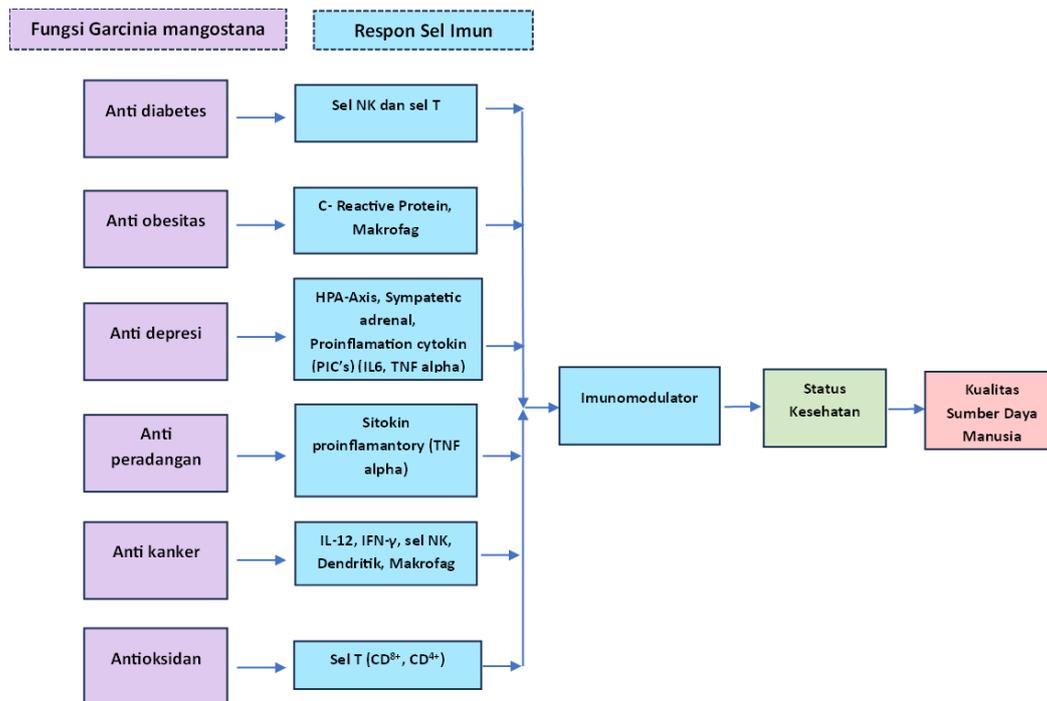
Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kulit manggis merupakan sumber antioksidan yang kaya, cocok untuk mengembangkan makanan dan produk terkait kesehatan seperti teh, bubuk instan, tablet/kapsul, dan berbagai formulasi makanan. Metabolit sekundernya, seperti xanthone, mangostin, garcinone, tanin, dan saponin, berfungsi sebagai antioksidan yang membantu menetralkan radikal bebas, sehingga mengurangi risiko kesehatan. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan pedoman dosis yang aman bagi kelompok rentan, termasuk orang tua, ibu hamil, dan mereka yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang terganggu.

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), meningkatnya prevalensi gangguan metabolisme dan penyakit menular mengancam penurunan kualitas sumber daya manusia. Beberapa penelitian telah melaporkan, misalnya, bahwa diabetes melitus dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup, yang sering dikaitkan dengan pilihan gaya hidup yang tidak sehat³⁹. Individu dengan sistem kekebalan tubuh yang terganggu dan kekurangan antioksidan lebih rentan terhadap penyakit dan komplikasi kesehatan, yang secara signifikan mengganggu rutinitas harian, produktivitas kerja, dan interaksi interpersonal mereka.

Selama beberapa dekade terakhir, kesadaran gizi dan kebiasaan makan yang buruk, terutama di masyarakat Barat, telah berkontribusi pada meningkatnya angka obesitas dan penyakit kronis seperti kondisi kardiovaskular, diabetes, dan kanker⁴⁰. Menjaga kualitas hidup memerlukan kesejahteraan fisik dan psikologis, yang penting untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Gaya hidup sehat, termasuk diet seimbang dan kebiasaan baik, sangat penting untuk meminimalkan kerusakan organ dan menunda timbulnya penyakit sistemik⁴¹.

Gambar 7 mengilustrasikan potensi efek kulit manggis pada sel imun. Kulit manggis menunjukkan berbagai aktivitas biologis yang memodulasi fungsi sel imun. Ini termasuk sifat antidiabetik yang mengurangi aktivitas sel NK dan sel T, efek anti-obesitas yang menurunkan kadar protein C-reaktif dan aktivitas makrofag, dan efek antidepresan yang menekan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), aktivitas adrenal simpatik, dan sitokin proinflamasi (misalnya, IL-6, TNF- α). Secara khusus, kulit manggis menunjukkan efek antiinflamasi, terutama melalui pengurangan sitokin proinflamasi seperti TNF- α .

Lebih jauh, kulit manggis menunjukkan sifat antikanker, sebagaimana dibuktikan oleh penurunan regulasi IL-12, IFN- γ , sel NK, sel dendritik, dan makrofag. Senyawa antioksidan yang ditemukan dalam kulit manggis juga telah terbukti berkontribusi terhadap penurunan populasi sel T (CD8+, CD4+). Efek imunomodulatori dari kulit manggis ini menunjukkan peran potensialnya dalam meningkatkan kesehatan dan mengurangi risiko penyakit dengan mengatur respons imun. Oleh karena itu, konsumsi kulit manggis secara teratur dapat meningkatkan hasil kesehatan individu dan berkontribusi pada kualitas sumber daya manusia secara keseluruhan.



Gambar 7. Efek potensial fungsi kulit manggis pada sel kekebalan

Meskipun sebagian besar penelitian mengaitkan efek ini dengan kandungan xanthone dalam kulit manggis, penelitian komprehensif diperlukan untuk mengisolasi dan mengidentifikasi senyawa bioaktif spesifik yang bertanggung jawab atas potensi terapeutiknya dan untuk menjelaskan mekanisme yang mendasarinya. Salah satu keterbatasan penelitian ini adalah pemilihan referensi, karena terbatasnya ketersediaan sumber dan tahun publikasi yang sesuai dengan kata kunci sesuai penggunaan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan efektivitas kulit manggis dalam mengelola diabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah dan mengurangi peradangan yang terkait dengan obesitas. Khasiat neuroprotektifnya membantu mengurangi gejala depresi dengan mengurangi stres oksidatif dan apoptosis neuronal, sehingga meningkatkan kesehatan otak. Selain itu, kulit manggis menunjukkan efek antiinflamasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) dan menunjukkan potensi antikanker dengan menginduksi apoptosis pada sel kanker. Meskipun banyak efek yang dikaitkan dengan xanthone, penelitian komprehensif lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi konstituen bioaktif spesifik yang bertanggung jawab atas berbagai tindakan terapeutik ini dan untuk mengklarifikasi mekanisme yang mendasarinya.

ACKNOWLEDGEMENT

Para penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua individu dan organisasi yang berkontribusi pada penelitian ini. Ucapan terima kasih khusus disampaikan kepada tim peneliti atas upaya tekun mereka dalam pengumpulan data, analisis, dan persiapan naskah. Kami juga menghargai dukungan

dari lembaga-lembaga afiliasi kami yang telah menyediakan sumber daya yang diperlukan untuk menyelesaikan penelitian sistematis ini.

KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam publikasi ini. Penelitian ini tidak menerima hibah khusus dari lembaga pendanaan di sektor publik, komersial, atau nirlaba.

KONTRIBUSI PENULIS

YSP: Merancang dan menyusun eksperimen; menganalisis data; menyumbangkan reagen/bahan/alat analisis; menulis dan merevisi naskah. TQ: Merancang dan menyusun eksperimen; menganalisis data; menyumbangkan reagen/bahan/alat analisis. DMR: Melaksanakan eksperimen; menganalisis data; menulis dan merevisi naskah. ID: Melaksanakan eksperimen; menganalisis data; menulis dan merevisi naskah. NMIM: menganalisis data, menulis dan merevisi naskah.

REFERENSI

1. EL-Kenawy, A. E.-M., Hassan, S. M. A. & Osman, H.-E. H. Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). in *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements* 313–319 (Elsevier, 2019). doi:10.1016/B978-0-12-812491-8.00045-X.
2. Yao, T. L., Nazre, M., McKey, D., Jalonen, R. & Duminil, J. The Origin Of Cultivated Mangosteen (*Garcinia mangostana* L. Var. *mangostana*): Critical Assessments And an Evolutionary-Ecological Perspective. *Ecol Evol* **13**, 1–17 (2023). <https://doi.org/10.1002/ece3.9792>.
3. Aldi, Y., Oktavia, S. & Yenni, B. S. Uji Efek Imunomodulator Dari Ekstrak Daun Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Dengan Metode Carbon Clearance Dan Menghitung Jumlah Sel Leukosit

- Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea* **8**, 20–31 (2016). <http://dx.doi.org/10.52689/higea.v8i1.134>.
4. Pratiwi, Y. S., Rahmawati, R. & Sanjaya, Y. A. Potency of Mangosteen Pericarp as Source of Antioxidant in Tea to Enhance Immune System: A Review. in *Nusantara Science and Technology Proceedings 277–282* (Galaxy Science, 2022). doi:<http://dx.doi.org/10.11594/nstp.2022.2741>.
 5. Haryanto, B. & Suryati, L. Kandungan Antosianin Dan Aktivitas Antioksidan Bubuk Instan Kulit Manggis (. L.) Dengan Metode Foam Mat Drying. *AgroSainTa : Widyaiswara Mandiri Membangun Bangsa* **4**, 77–84 (2020). <https://epublikasi.pertanian.go.id/berkala/index.php/ags/article/view/8>.
 6. Darsini, D. & Aryani, H. P. Potensi Herbal Indonesia Sebagai Imunomodulator Booster Selama Pandemi Covid-19. *Jurnal Keperawatan* **15**, 30–42 (2022). <http://ejournal.lppmdianhusada.ac.id/index.php/jk/article/view/158>.
 7. Wardani, P. K., Gunarti, D. R. & Wulandari, Y. Peran Flavonoid Terhadap Tnf Alpha Pada Endometriosis. *Jurnal Darma Agung* **31**, 241 (2023). <https://dx.doi.org/10.46930/ojsuda.v31i3.3454>.
 8. Triandini, E., Jayanatha, S., Indrawan, A., Putra, G. W. & Iswara, B. Metode Systematic Literature Review untuk Identifikasi Platform dan Metode Pengembangan Sistem Informasi di Indonesia. *Indonesian Journal of Information Systems (IJIS)* **1**, 63–77 (2019). <https://doi.org/10.24002/ijis.v1i2.1916>.
 9. Takahashi, A., Flanigan, M. E., McEwen, B. S. & Russo, S. J. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front Behav Neurosci* **12**, 1–16 (2018). DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00056.
 10. Nauman, M. C. & Johnson, J. J. The purple mangosteen (*Garcinia mangostana*): Defining the anticancer potential of selected xanthenes. *Pharmacol Res* **175**, (2022). DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106032.
 11. Maliangkay, H. P., Rumondor, R. & Walean, M. Uji Efektifitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Chem. Prog* **11**, 15 (2018). <https://doi.org/10.35799/cp.11.1.2018.27610>.
 12. John, O. D., Mouatt, P., Panchal, S. K. & Brown, L. Rind from Purple Mangosteen (*Garcinia mangostana*) Attenuates Diet-Induced Physiological and Metabolic Changes in Obese Rats. *Nutrients* **13**, 319 (2021). <https://doi.org/10.3390/nu13020319>.
 13. Oberholzer, I. *et al.* *Garcinia mangostana* Linn displays antidepressant-like and pro-cognitive effects in a genetic animal model of depression: a bio-behavioral study in the Flinders Sensitive Line rat. *Metab Brain Dis* **33**, 467–480 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0144-8>.
 14. Megawati. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Sebagai Antiinflamasi Pada Mencit. *Jurnal Farmasi Sandi Karsa* **5**, 116–119 (2019). DOI: 10.36060/p-ISSN.
 15. Geetha S *et al.* Antioxidant and anticancer activities of pericarp of *Garcinia mangostana* L. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **9**, 1805–1809 (2020). ISSN: 2349-8234.
 16. Janardhanan, S., Mahendra, J., Mahendra, L. & Devarajan, N. Cytotoxic effects of mangosteen pericarp extracts on oral cancer and cervical cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **21**, 2577–2583 (2020). DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.9.2577.
 17. Enikmawati, A., Mar'atus Sholihah, A. & Sarifah, S. Pengaruh Kulit Manggis Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Rumpun Ilmu Kesehatan* **2**, (2022). <https://doi.org/10.55606/jrik.v2i2.738>.
 18. Von Ah Morano, A. E., Dorneles, G. P., Peres, A. & Lira, F. S. The role of glucose homeostasis on immune function in response to exercise: The impact of low or higher energetic conditions. *J Cell Physiol* **235**, 3169–3188 (2020). DOI: 10.1002/jcp.29228.
 19. Saltiel, A. R. & Olefsky, J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation* vol. 127 1–4 Preprint at <https://doi.org/10.1172/JCI92035> (2017).
 20. Liu, R. & Nikolajczyk, B. S. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front Immunol* **10**, (2019). DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587.
 21. Watanabe, M. *et al.* Mangosteen shows a potent insulin sensitizing effect in obese female patients: a 2 prospective randomized controlled pilot study 3. *Journal Nutrients* **10**, (2018). <https://doi.org/10.20944/preprints201804.0049.v1>.
 22. Li, D. *et al.* α -Mangostin remodels visceral adipose tissue inflammation to ameliorate age-related metabolic disorders in mice. *Aging* **11**, 11084–11110 (2019). DOI: 10.18632/aging.102512.
 23. Seiler, A., Fagundes, C. P. & Christian, L. M. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. in *Stress Challenges and Immunity in Space* (ed. Choukèr, A.) vol. 6 71–91 (Springer International Publishing, Cham, 2020). DOI: 10.1007/978-3-030-16996-1.
 24. Beurel, E., Medina-Rodriguez, E. M. & Jope, R. S. Targeting the Adaptive Immune System in Depression: Focus on T Helper 17 Cells. *Pharmacol Rev* **74**, 373–386 (2022). DOI: [dx.doi.org/10.1124/pharmrev.120.000256](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000256).
 25. Astutik, W. & Kuswati, E. Efektivitas Pemberian Jus Kulit Manggis Terhadap Kadar Hormon Kortisol Pada Mencit (*Mus Musculus*) Yang Mengalami Stres. *Jurnal Ilmiah Medicamento* **11**, 91–95 (2014). <https://www.poltekkes-denpasar.ac.id/files/JSH/V11N1/Windu%20Astutik1,%20Elfi%20Kuswati%20JSH%20V11N1.pdf>.

26. Scheffer, D. da L. & Latini, A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1866**, (2020). DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165823.
27. Pinazo-Durán, M. D. *et al.* Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? *J Ophthalmol* **2014**, 1–15 (2014). DOI: 10.1155/2014/901686.
28. Buana, K. D. M. *et al.* Antiinflammation Activity Test Of Mangosteen Extract Gel With Variation Concentration. *Jurnal Ilmiah Medicamento* **6**, 89–93 (2020). <https://doi.org/10.36733/medicamento.v6i2.1033>.
29. Putri, K., Darsono, L. & Mandalas, H. Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process. *Padjadjaran Journal of Dentistry* **29**, (2017). <https://core.ac.uk/download/pdf/208619185.pdf>.
30. Hiam-Galvez, K. J., Allen, B. M. & Spitzer, M. H. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer* **21**, 345–359 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00347-z>.
31. Putri, I. P. Effectivity Of Xanthone Of Mangosteen (Garcinia Mangostana L.) Rind As Anticancer. *JOURNAL MAJORITY* **4**, 33 (2015).
32. Banjarnahor, A. N. Pemanfaatan Kulit Manggis Untuk Mengurangi Penyakit Kanker. in *PROSIDING PBXPO 2022* 142–146. Universitas Negeri Medan (2023). <https://digilib.unimed.ac.id/id/eprint/50531/>.
33. Hariyanti, Sunaryo, H. & Nurlaily. Immunomodulator Assay Of Ethanolic Fraction Of 70% Ethanolic Extract Of Mangosteen Fruit Pericarp Based On In Vitro Increasing Phagocytosis Activity And Capacity Of Mice Peritonium Macrophag. *PHARMACY* **12**, 58–69 (2015). <https://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/PHARMACY/article/view/817>.
34. Yani, F., Bellatasie, R. & Fauziah, F. Antidiabetic Potential of G. Mangostana Extract and α -Mangostin Compounds from Mangosteen (Garcinia mangostana Linn.). *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology* **3**, 94–105 (2021). DOI: 10.36349/easjpp.2021.v03i05.001.
35. Zonouz, A. M., Rahbardar, M. G. & Hosseinzadeh, H. Antidotal and protective effects of mangosteen (Garcinia mangostana) against natural and chemical toxicities: A review. *Iran J Basic Med Sci* **26**, 492–503 (2023). 10.22038/IJBMS.2023.66900.14674.
36. Wathoni, N. *et al.* Webinar & Workshop Virtual Sebagai Sarana Sosialisasi Phbs Dan Potensi Kulit Manggis Di Masa Pandemi Covid-19 Di Masyarakat. *Dharmakarya* **10**, 167 (2021). DOI: 10.24198/dharmakarya.v10i2.28981.
37. Rahmawati, K. F., Muin, A., Aini, D. M., Ratnasari, B. D. & Rosiana, F. S. Pemanfaatan Kulit Buah Manggis Sebagai Bahan Campuran dalam Panganan Masyarakat Sebagai Upaya Penanganan Limbah Kulit Manggis di Daerah Desa Gegelang, Lombok Barat. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Formosa (JPMF)* **1**, 111–118 (2022). <https://journal.formosapublisher.org/index.php/jpmf>.
38. Nugroho, Y. A. & Kusnadi, J. Aplikasi Kulit Manggis Pada Es Krim-Nugroho, Dkk. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* vol. 3 (2015). <https://jpa.ub.ac.id/index.php/jpa/article/view/249/258>.
39. Kora, F. & Retaningsih, V. Peningkatan kualitas hidup pasien dm dengan menjaga kadar gula darah. *Jurnal Informasi Kesehatan & Administrasi Rumah Sakit (IKARS)* **1**, (2022). DOI: 10.55426/ikars.v1i2.214.
40. Karim, N. & Tangpong, J. Biological properties in relation to health promotion effects of Garcinia mangostana (queen of fruit): A short report. *J Health Res* **32**, 364–370 (2018). DOI: 10.1108/JHR-08-2018-043.
41. Clemente-Suárez, V. J., Beltrán-Velasco, A. I., Redondo-Flórez, L., Martín-Rodríguez, A. & Tornero-Aguilera, J. F. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients* **15**, (2023). DOI: 10.3390/nu15122749.