

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/359547961>

EFEK EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia Mangostana* L.) TERHADAP PEMBENTUKAN PEMBULUH DARAH BARU PADA LUKA GINGIVA TIKUS WISTAR

Article in *Jurnal Aisyiah Medika* · March 2020

DOI: 10.36729/jam.v3i2.174

CITATION

1

READS

98

3 authors, including:



Shanty Chairani

Universitas Sriwijaya

18 PUBLICATIONS 21 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Siti Rusdiana Puspa Dewi

Universitas Sriwijaya

21 PUBLICATIONS 11 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

EFEK EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia Mangostana L.*) TERHADAP PEMBENTUKAN PEMBULUH DARAH BARU PADA LUKA GINGIVA TIKUS WISTAR

Ahmad Rama Biran¹, Shanty Chairani², Siti Rusdiana Puspa Dewi³

Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya^{1,2,3}

ramabiranhf318@gmail.com¹

shanty.c@fk.unsri.ac.id²

sitirusdiana@fk.unsri.ac.id³

ABSTRAK

Latar belakang: Kulit manggis secara tradisional biasa digunakan untuk menyembuhkan luka. Ekstrak kulit manggis memiliki zat aktif seperti xanthon, tanin dan saponin. Zat aktif tersebut berfungsi meningkatkan produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang dapat menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap penyembuhan luka pada gingiva tikus wistar dilihat dari jumlah pembuluh darah yang terbentuk. **Metode:** Jenis penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan post-test group design. 24 tikus diinduksi luka pada gingiva labial, dan secara acak dibagi menjadi 4 kelompok. Luka diolesi ekstrak kulit manggis dengan dosis 100 mg, 150 mg, 200 mg, dan akuades sebanyak tiga kali sehari selama 4 hari. Eutanasi dilakukan pada hari ke-5. Jaringan luka diproses secara histologi dan diberi pewarnaan HE. Jumlah pembuluh darah baru dihitung dibawah mikroskop dengan pembesaran 400 kali dalam lima lapangan pandang. Data diuji menggunakan one-way ANOVA dan dilanjutkan dengan analisis Post Hoc. **Hasil:** Seluruh kelompok perlakuan menunjukkan jumlah pembuluh darah baru yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok ekstrak kulit manggis dosis 200 mg menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam pembentukan pembuluh darah baru dibandingkan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ekstrak kulit manggis 100 mg dan 150 mg ($p < 0.05$). **Kesimpulan:** Ekstrak kulit manggis efektif dalam meningkatkan angiogenesis pada penyembuhan luka.

Kata kunci : ekstrak kulit manggis, gingiva, pembuluh darah, penyembuhan luka

ABSTRACT

Background: Mangosteen pericarp has been traditionally used to heal the wound. Mangosteen pericarp extract contains many active substances, such as xanthone, tanin and saponin. Those substances can increase the production of *vascular endothelial growth factor* (VEGF) that can stimulate new blood vessels formation. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the effect of Mangosteen pericarp extract on labial gingiva wound healing of wistar rats by determined the number of new blood vessels. **Method:** This study was experimental laboratory study used post-test group design. Wound were created on labial gingiva of 24 rats and randomly, divided into 4 groups. The wounds were applied three times a day for 4 days of mangosteen pericarp extract with dose 100 mg, 150 mg, 200 mg, and aquadest as control. The rats were euthanized on fifth day. The wound tissues were histologically processed and stained with HE. The amount of new blood vessels were counted in five field microscope view with 400 zoom. The data were analyzed by using one-way ANOVA and followed by Post Hoc. **Result:** The result of this study showed that the number of new blood vessels were higher in groups treated with mangosteen pericarp extract than in control group. Formation of new blood vessels in group treated with 200 mg mangosteen pericarp extract was significantly higher than the control group and the other mangosteen pericarp extract group ($p < 0.05$). **Conclusion:** Mangosteen pericarp extract can promote angiogenesis in wound healing.

Keyword: Blood vessels, gingiva, mangosteen pericarp extract, wound healing

PENDAHULUAN

Mukosa mulut dan gingiva merupakan jaringan lunak pada rongga mulut yang dapat mengalami perlukaan baik secara sengaja maupun tidak. Penyakit pada mukosa mulut yang sering terjadi adalah stomatitis aftosa rekuren dan ulser traumatik, yang keduanya memberikan gambaran yang sama berupa adanya luka di mukosa mulut (Hatta, 2018). Luka pada rongga mulut seringkali mengganggu kenyamanan dan menimbulkan rasa nyeri. Penderita menjadi malas berbicara, malas makan, bahkan terkadang mengganggu tidur penderita. Tidak sengaja tergigit, menyikat gigi yang terlalu kuat, atau karena prosedur yang dilakukan oleh dokter gigi seperti ekstraksi gigi, biopsi, maupun kesalahan preparasi kavitas di servikal gigi dapat memungkinkan terjadinya perlukaan pada mukosa mulut (Phore, 2018). Pada saat terjadi perlukaan pada jaringan itu, proses penyembuhan luka terjadi sesegera mungkin sebagai respon fisiologis tubuh (Kumar, 2012).

Penyembuhan luka dimulai dengan hemostasis dan pembentukan sumbat trombosit. Trombosit akan melepaskan *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor* beta (TGF- β) untuk menarik neutrofil dan makrofag. Neutrofil dan makrofag akan memfagositosis bakteri dan benda-benda

asing. Pada penyembuhan terdapat satu proses yang menjadi bagian fundamental dalam penyembuhan luka, yaitu angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru yang terjadi 4 hari setelah luka (Beyer, 2018). Adanya sitokin angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan TGF- β berperan dalam merangsang pembentukan pembuluh darah yang baru (Honnegowda, 2015). Pembuluh darah baru diperlukan untuk menggantikan pembuluh darah yang rusak serta untuk menyuplai nutrisi bagi sel-sel baru yang terbentuk pada jaringan luka.

Sejak zaman dahulu, masyarakat Indonesia telah mengenal dan memakai tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam penanggulangan masalah kesehatan yang dihadapi. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai pengobatan tradisional adalah manggis, terutama pemanfaatan kulitnya. Kulit manggis bagian dalam diketahui banyak memiliki manfaat untuk kesehatan karena memiliki efek biologi seperti antioksidan, analgesik, dan anti kanker. (Ovalle-Magallanes, 2017). Kulit manggis bagian dalam juga biasa dimanfaatkan sebagai pengobatan penyakit kulit dan luka dengan cara ditumbuk dan serbuknya dioleskan pada daerah luka (Liska, 2011).

Kulit manggis dilaporkan memiliki kandungan zat-zat aktif seperti xanthon,

flavonoid, tanin, dan saponin (Dewi, 2013). Senyawa-senyawa tersebut berperan pada fase inflamasi penyembuhan luka yaitu sebagai antibakteri dan antiinflamasi. Sargowo (2010) melaporkan bahwa ekstrak kulit manggis pada dosis 200 mg dapat menghambat aktivasi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cell* (NF-kB) yang meregulasi sitokin pro inflamasi sehingga kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin-1 (IL-1) pada tikus dislipidemia menurun. Selain fase inflamasi, tanin dan saponin juga berperan dalam fase proliferasi pada proses angiogenesis dengan cara merangsang produksi VEGF (Zheng, 2013).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak kulit manggis terhadap penyembuhan luka pada gingiva tikus wistar dilihat dari jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Rumah Sakit Umum Pusat Mohammad Hoesin Palembang dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan nomor sertifikat etik no.50/kepkrsmhfkunsri/2015. Penelitian bersifat eksperimental laboratoris secara *in vivo* dengan rancangan *posttest* dengan kelompok kontrol untuk mengetahui pengaruh

ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap penyembuhan luka gingiva labial bawah tikus wistar yang dilukai.

Subjek penelitian ini menggunakan hewan percobaan yaitu 24 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar berjenis kelamin jantan, berumur 3 bulan dengan berat badan ± 200 gram. Subjek penelitian dibagi menjadi empat kelompok, yaitu ekstrak kulit manggis dengan dosis 100 mg, 150mg, dan 200 mg, serta akuades sebagai kelompok kontrol, yang masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus. Objek penelitian ini menggunakan kulit manggis yang telah dikeringkan, dihaluskan lalu diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%, dibiarkan selama 24 jam lalu disaring. Hasil saringan diuapkan dengan *rotary evaporator* sampai seluruh pelarut menguap.

Persiapan hewan percobaan terhadap perubahan lingkungan (adaptasi) dilakukan selama 3 hari. Selama masa adaptasi seluruh tikus diberikan konsumsi pellet makanan dasar dan air minum yang sama. Setelah dilakukan adaptasi, tikus tersebut dianestesi dengan *ketamine* 0,2 ml/ekor secara intramuskular. Sebelum dilukai, gingiva tikus dibasahi larutan *povidone iodine* 10%. Mukosa dilukai dengan bur karborundum berdiameter 3 mm, lalu darah dibersihkan dengan kapas yang dibasahi dengan akuades, setelah itu

tikus diisolasi selama 1 jam agar terhindar dari makan dan minum. Jaringan luka diolesi bahan uji sesuai kelompoknya sebanyak 3 kali dalam waktu 24 jam yang berlangsung selama 4 hari. Tikus dieutanasia pada hari ke-5, dengan cara dimasukkan ke dalam kotak kedap udara dan diberi gas *kloroform* selama 10-30 menit. Gingiva lalu diambil menggunakan gunting bedah.

Jaringan luka gingiva difiksasi di dalam larutan formalin 10%. Jaringan tersebut akan dibuat menjadi preparat histologis yang diwarnai dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eusin* (H dan E). Jaringan diamati di bawah mikroskop cahaya Olympus CX-21 dengan pembesaran 400 kali dalam 5 lapangan pandang. Foto jaringan kemudian dianalisis untuk melihat dan menghitung jumlah pembuluh darah dengan bantuan spesialis patologi anatomi. Pembuluh darah

baru diidentifikasi dengan bentuk bulat yang berisi butiran berwarna merah berupa eritrosit yang menempel pada lapisan sel endotel.

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ini diuji dengan menggunakan uji statistik parametrik yaitu uji ANOVA satu arah dan dilanjutkan uji *post hoc* dengan *Least Significance Difference* (LSD) dengan signifikansi nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) seperti yang ditampilkan pada tabel 1. Data kemudian dilanjutkan dengan uji parametrik *one-way* ANOVA. Hasil rata-rata jumlah pembuluh darah antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 1.
Uji Normalitas Shapiro Wilk

Kelompok	df	Sig.
Akuades	6	0.92
Kulit manggis dosis 100 mg	6	0.88
Kulit manggis dosis 150 mg	6	0.08
Kulit manggis dosis 200 mg	6	0.31

Tabel 2.

Rata-rata Jumlah Pembuluh Darah Baru Tiap Kelompok

Kelompok	Jumlah pembuluh darah	Hasil Uji <i>one way</i> ANOVA (sig.)
	Rata-rata±Deviasi Standar	
Akuades	13,33±2,68	
Kulit manggis dosis 100 mg	14,00±2,30	0,000*
Kulit manggis dosis 150 mg	16,17±4,13	
Kulit manggis dosis 200 mg	26,17±4,37	

Keterangan: *: terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 2 menunjukkan rata-rata jumlah pembuluh darah yang terbentuk pada kelompok ekstrak kulit manggis 200 mg lebih banyak dibandingkan kelompok ekstrak kulit manggis 100 mg, 150 mg dan akuades. Hasil uji *one-way* ANOVA menunjukkan nilai $p=0,00$ yang berarti lebih besar dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan

bermakna jumlah pembuluh darah baru di antara kelompok perlakuan dan kontrol. Kemudian dilanjutkan analisis *Post Hoc* dengan LSD untuk mengetahui kelompok yang menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil analisis *Post Hoc* terhadap jumlah pembuluh darah baru antara kelompok perlakuan ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3.

Perbandingan Jumlah Pembuluh Darah Antar Kelompok Perlakuan

Kelompok	Akuades	Kulit	Kulit	Kulit
		Manggis 100 mg	Manggis 150 mg	Manggis 200 mg
Akuades	-	0,80	0,28	0,00*
Kulit manggis 100 mg	0,80	-	0,41	0,00*
Kulit manggis 150 mg	0,28	0,41	-	0,00*
Kulit manggis 200mg	0,00*	0,00*	0,00*	-

Keterangan: *: terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 3 menunjukkan bahwa jumlah pembuluh darah baru pada kelompok ekstrak kulit manggis 200 mg ($p=0,00$) secara signifikan berbeda dibandingkan kelompok akuades, ekstrak kulit manggis 100 mg dan 150 mg. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari jumlah pembuluh darah baru pada kelompok akuades dengan ekstrak kulit manggis 100 mg ($p=0,80$), kelompok akuades dengan ekstrak kulit manggis 150 mg ($p=0,28$), dan kelompok ekstrak kulit manggis 100 mg dan ekstrak kulit manggis 150 mg ($p=0,41$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata jumlah pembuluh darah baru pada kelompok perlakuan ekstrak kulit manggis dosis 200 mg adalah 26,17 yang lebih banyak dibandingkan dengan rata-rata kelompok kontrol yang hanya berjumlah 13,33. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat merangsang pembentukan pembuluh darah baru setelah adanya luka. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian *in vivo* oleh Oktaviyanti (2011) yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan ekspresi VEGF pada ulser lambung tikus wistar. Adanya peningkatan VEGF akan merangsang proliferasi dari sel endotel sehingga memperbanyak pembentukan

pembuluh darah baru, seperti yang terlihat pada hasil penelitian ini. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa pembuluh darah baru akan terbentuk pada hari keempat setelah perlukaan (DiPietro, 2016). Peningkatan pembuluh darah baru akan membantu proses penyembuhan luka untuk menjadi lebih cepat.

Peningkatan jumlah pembuluh darah baru setelah aplikasi ekstrak kulit manggis dikarenakan ekstrak kulit manggis mengandung zat aktif xanthon, flavonoid, tanin, dan saponin (Failla, 2017). Xanthon diketahui memiliki efek antiinflamasi yang kuat dengan cara mengurangi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti histamin, prostaglandin, dan nitrit oksida (Gutierrez-Orozco, 2013). Xanthon juga dilaporkan memiliki efek antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* pada luka tikus (Tatiya-Aphiradee, 2016). Putri (2018) melaporkan bahwa ekstrak kulit manggis memberikan efek antinflamasi pada luka gingiva pada tikus. Tanin dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi VEGF pada luka serta mempercepat penyembuhan luka pada kulit tikus (Li, 2011). Efek antiinflamasi, antibakteri, serta dapat merangsang pembentukan pembuluh darah baru dari zat aktif yang dimiliki kulit manggis akan sangat berperan dalam proses penyembuhan luka sehingga luka dapat cepat sembuh.

Pada penelitian ini terlihat bahwa perbedaan bermakna dari jumlah pembuluh darah baru antara kelompok perlakuan ekstrak kulit manggis dengan kelompok kontrol akuades hanya ditunjukkan oleh kelompok ekstrak kulit manggis 200 mg. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis 100 mg dan 150 mg kurang efektif dalam merangsang pembentukan pembuluh darah baru. Hal tersebut dapat disebabkan karena perbedaan dalam jumlah kandungan zat aktif. Semakin besar dosis ekstrak kulit manggis maka akan semakin banyak pula kandungan zat aktif sehingga pembuluh darah yang akan terbentuk lebih banyak. Selain itu diketahui bahwa LD50 kulit manggis adalah 10 g/kgBB (Jujun, 2008). Hal tersebut jauh dari pemberian dosis pada penelitian ini sehingga kulit manggis aman digunakan oleh manusia. Kandungan tanin dari ekstrak kulit manggis juga dilaporkan memiliki biokompatibilitas yang baik terhadap sel fibroblas manusia (Widjiastuti, 2015). Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis cukup aman untuk digunakan.

Hasil penelitian ini hanya melihat peningkatan jumlah pembuluh darah, sedangkan untuk menilai penyembuhan luka pada tahap angiogenesis diperlukan parameter keberhasilan yang lain. Parameter tersebut seperti *Cluster of differentiation 34* (CD34) yang merupakan

suatu protein membran, antigen endotel yang dapat digunakan sebagai penanda untuk mengukur pertumbuhan pembuluh darah baru. Ekspresi positif CD34 di daerah luka menandakan bahwa terjadi migrasi sel-sel progenitor pembentuk endotel ke jaringan granulasi (Indah, 2013). Ekspresi interleukin 37 dan TGF- β juga dapat dijadikan parameter keberhasilan penyembuhan luka pada tahap angiogenesis (Zhao, 2017). Peningkatan ekspresi TGF- β pada jaringan luka akan meningkatkan proliferasi sel endotel sehingga pembuluh darah baru lebih banyak terbentuk.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kulit manggis berpotensi untuk menjadi alternatif bahan penyembuhan luka gingiva karena kemudahannya untuk digunakan dan diperoleh masyarakat. Pada penelitian ini, penggunaan metode ekstraksi maserasi menyebabkan banyaknya zat aktif yang terambil dari ekstrak kulit manggis. Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai zat aktif khusus pada kulit manggis seperti xanthon, saponin dan tanin yang memiliki efek penyembuhan luka. Selain itu ekstrak kulit manggis juga perlu diolah menjadi salep atau obat kumur, sehingga penggunaannya sebagai obat luka di rongga mulut menjadi lebih praktis.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Ekstrak kulit manggis secara signifikan dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah baru pada luka gingiva tikus dibandingkan dengan kelompok kontrol akuades, yaitu pada dosis 200 mg dengan nilai $p=0.00$.

Saran

1. Dilakukan pengujian efek ekstrak kulit manggis terhadap sitokin angiogenik, seperti CD34 dan TGF- β
2. Dilakukan pengujian dengan hanya menggunakan zat aktif dari kulit manggis seperti xanthon terhadap penyembuhan luka.

DAFTAR PUSTAKA

- Beyer S, Koch M, Lee YH, Jung F, Blocki A. 2018. *An in vitro model of angiogenesis during wound healing provides insights into the complex role of cells and factors in the inflammatory and proliferation phase*. Int J Mol Sci. 19(10);2913. doi: 10.3390/ijms19102913.
- Dewi IDADY, Astuti KW, Warditiani NK. 2013. *Identifikasi kandungan kimia ekstrak kulit buah manggis (Garcinia mangostana L.)* Jurnal Farmasi Udayana. 2(4):13-8.
- DiPietro LA. 2016. *Angiogenesis and wound repair: when enough is enough*. Journal of Leukocyte Biology. 100:979-84.
- Failla ML, Gutiérrez-Orozco F. 2018. *Mangosteen xanthones: Bioavailability and bioactivities*. Editor : Yahia EM. Fruit and vegetable phytochemicals chemistry and human health. Second edition. United States of Maerica: Wiley Blackwell. Hal. 165-77.
- Gutierrez-Orozco F, Failla ML. 2013. *Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthones: A critical review of the current evidence*. Nutrients. 5:3163-83; doi:10.3390/nu5083163
- Hatta I, Firdaus IWAK, Apriasari ML. 2018. *The prevalence of oral mucosa disease of Gusti Hasan Aman dental hospital in Banjarmasin, South Kalimantan*. Dentino. 3(2):211-4.
- Honnegowda TM, Pramod Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. 2015. *Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing*. Plast Aesthet Res. 2:243-9.
- Indah PRS, Ani MM, Bethy SH. 2013. *Peran ekstrak etanol topical daun mengkudu (Morinda citrifolia l.) pada penyembuhan luka ditinjau dari imunoekspresi CD34 dan kolagen pada tikus galur wistar*. MKB. 45(4):226-33.
- Jujun P, Poothakam K, Pongpaibul Y, Duangrat C, Tharavichitkul P. 2008. *Acute and repeated dose 28-day oral toxicity study of Garcinia mangostana Linn. Rind extract*. J Nat Sci. 7: 199-206.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. 2012. *Tissue renewal, regeneration, and repair*. New York: Elsevier Inc. p. 79-109

- Li K, Diao Y, Zhang H, Wang S, Zhang Z, Yu B. 2011. *Tannin extract from immature fruit of terminalia chebula fructus retz, promote cutaneous wound healing in rats*. BMC Complementary & Alternative Medicine.11:86
- Liska Y. 2011. *Gempur 41 penyakit dengan buah manggis: khasiat dan cara pengolahannya untuk pengobatan*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press. Hal.1-15.
- Oktaviyanti IK, Sargowo D, Widodo A. 2011. *Mintarum W Effect of mangosteen pericap's extract and Xanthone on angiogenesis of gastric ulcer healing*. Indones Biomed J. 3(3): 191-9.
- Ovalle-Magallanes B, Eugenio-Pérez D, Pedraza-Chaverri J. 2017. *Medicinal properties of mangosteen (Garcinia mangostana L.): A comprehensive update*. Food Chem Toxicol. 109(Pt 1):102-22. doi: 10.1016/j.fct.2017.08.021.
- Phore S, Panchal RS. 2018. *Traumatic oral lesions: Pictorial essay*. Med J DY Patil Vidyapeeth;11:94-8.
- Putri K, Darsono L, Mandalas H. 2017. *Anti-inflammatory properties of mangosteen peel extract on the mice gingival inflammation healing process*. Padjadjaran Journal of Dentistry. 29(3):190-5.
- Sargowo D, Seniorita A, Widodo A. 2010. *Peranan ekstrak kulit manggis dalam penurunan kadar TNF-a dan IL-1 pada dislipidemia*. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. 2016. *In vivo antibacterial activity of Garcinia mangostana pericarp extract against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a mouse superficial skin infection model*. Pharm Biol. 54(11):2606-15.
- Widjiastuti I, Febriastuti, Werdiningsih M. 2015. *Uji biokompatibilitas tanin ekstrak kulit manggis (Garcinia mangostana Linn.) 0,78% dan chlorhexidine gluconate 0,2% terhadap kultur sel fibroblas BHK-21*. Conservative Dentistry Journal. 5(1):32-6.
- Zhao M, Hu Y, Jin J, Yu Y, Zhang S, Cao J, et al. 2017. *Interleukin 37 promotes angiogenesis through TGF- β signaling*. Sci Rep. 7(1):6113. doi: 10.1038/s41598-017-06124-z.
- Zheng H, Liu C, Ou Y, Zhang Y, Fu X. 2013. *Total saponins of Panax notoginseng enhance VEGF and relative receptors signals and promote angiogenesis derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells*. J Ethnopharmacol. 147(3):595-602.