

EFEK *Curcuma longa* DAN *Garcinia mangostana* TERHADAP EKSPRESI GEN PPAR α HIPOKAMPUS TIKUS WISTAR DENGAN DIET TINGGI LEMAK

Harry Tribowo Hadi¹, Ade Kurnia Surawijaya¹, Irna Permanasari Gani¹, Diana Krisanti Jasaputra^{2*}, Julia Windi Gunadi³, Karen Regina Wijayanto⁴

¹Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

²Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

³Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

⁴Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

*) Email Korespondensi: dianakjasaputra67@gmail.com

Abstract: Effects of Turmeric and Mangosteen on PPAR α Gene Expression in Hippocampus of HFD-Fed Wistar Rats. Various health problems are often associated with a high-fat diet, including memory disorders in the brain, especially the hippocampus, such as Alzheimer's disease. PPAR α is a nuclear receptor that is spread in various organs of the body, one of which is the hippocampus. PPAR α plays a role in regulating fat metabolism and transport as well as controlling synaptic plasticity which regulates memory storage and learning ability. Consuming herbs as traditional medicine, such as turmeric and mangosteen has become a hereditary habit of Indonesians. Turmeric (*Curcuma longa*) and mangosteen (*Garcinia mangostana*) are Southeast Asian herbal plants that are generally used as antioxidants and anticholesterol. The purpose of this study was to determine the effect of ethanol extract of turmeric and mangosteen pericarp on the expression of the PPAR α gene in the hippocampus. This study used 5 groups, namely negative control, positive control, turmeric, mangosteen, and fenofibrate. The method used for this test is conventional PCR with data analysis using the One-Way ANOVA test. The ethanol extract of turmeric and mangosteen rind had a significant effect on increasing PPAR α gene expression in the hippocampus of Wistar rats fed a high-fat diet. Therefore, the authors assumed that a high fat diet and herbal ingredients especially curcumin (*Curcuma longa*) and mangosteen (*Garcinia mangostana*) might influence PPAR α gene expression in the hippocampus in treatment groups compared to control. A high-fat diet alters PPAR α gene expression in the hippocampus. Ethanol extract of turmeric and mangosteen rind increased the expression of the PPAR α gene in the hippocampus.

Keywords: High Fat Diet, Hippocampus, Mangosteen, Ppara, Turmeric

Abstrak: Efek *Curcuma longa* dan *Garcinia mangostana* Terhadap Ekspresi Gen PPAR α Hipokampus Tikus Wistar dengan Diet Tinggi Lemak. Berbagai masalah kesehatan seringkali berhubungan dengan diet tinggi lemak, tak terkecuali gangguan memori pada otak, khususnya hipokampus, misalnya penyakit Alzheimer. PPAR α merupakan reseptor nuklear yang tersebar di berbagai organ tubuh salah satunya di hipokampus. PPAR α berperan mengatur metabolisme dan transportasi lemak serta mengontrol plastisitas sinaptik yang meregulasi penyimpanan memori dan kemampuan belajar. Mengonsumsi herbal sebagai pengobatan tradisional, misalnya kunyit dan manggis telah menjadi kebiasaan turun temurun penduduk Indonesia. Kunyit (*Curcuma longa*) dan manggis (*Garcinia mangostana*) merupakan tanaman herbal khas Asia Tenggara yang secara umum digunakan sebagai antioksidan dan antikolesterol. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol kunyit dan kulit manggis terhadap ekspresi gen PPAR α di hipokampus. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kunyit, manggis, dan fenofibrat. Metode yang digunakan untuk pengujian ini dengan PCR konvensional dengan

analisis data menggunakan uji One Way Anova. Ekstrak etanol kunyit dan kulit manggis memiliki pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan ekspresi gen PPAR α di hipokampus tikus wistar yang diberikan diet tinggi lemak. Oleh karena itu, penulis berasumsi bahwa diet tinggi lemak dan bahan herbal khususnya kurkumin (*Curcuma longa* L.) dan manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat mempengaruhi ekspresi gen PPAR α pada hippocampus pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol. Diet tinggi lemak mengubah ekspresi gen PPAR α di hipokampus. Ekstrak etanol kunyit dan kulit manggis meningkatkan ekspresi gen PPAR α di hipokampus.

Kata Kunci: Diet Tinggi Lemak, Hipokampus, Kunyit, Manggis, Ppara

PENDAHULUAN

Konsumsi makanan tinggi lemak diketahui meningkatkan risiko berbagai masalah kesehatan, beberapa terkait dengan penurunan daya ingat dan kemampuan belajar yang diatur oleh berbagai plastisitas terkait molekul di hipokampus (Cordner & Tamashiro, 2015). PPAR terdiri dari tiga subtype; α , β/δ , dan γ , yang masing-masing memediasi aksi fisiologis dari berbagai macam asam lemak dan molekul turunan asam lemak (Grygiel-Górniak, 2014). *Peroxisome proliferator-activated receptor- α* (PPAR α) adalah faktor transkripsi reseptor nuklear yang diketahui mengontrol metabolisme asam lemak, diekspresikan terutama pada jaringan dan organ yang menggunakan lemak sebagai sumber energi, seperti hati, jantung, dan ginjal (Bougarne et al., 2018; Christofides et al., 2021). Menariknya, meskipun PPAR diketahui diekspresikan dalam organ dengan metabolisme lemak aktif, PPAR α ditemukan pada nukleus neuron di hipokampus, bagian dari sistem limbik otak besar yang tidak menghasilkan energi dari metabolisme lemak (Roy & Pahan, 2015). PPAR α pada neuron di hippocampus diduga berperan dalam kontrol plastisitas sinaptik yang memengaruhi fungsi generasi, pengorganisasian, dan penyimpanan memori di hipokampus (Patel et al., 2018). Oleh karena itu, penurunan atau tidak adanya faktor transkripsi ini, salah satunya karena diet tinggi lemak dan obesitas, akan membatalkan proses pembelajaran dan akuisisi memori melalui inhibisi transkripsi cyclic AMP response element binding (CREB) dan supresi selanjutnya dari berbagai molekul terkait plastisitas yang dapat

menyebabkan beberapa gangguan memori, seperti penyakit Alzheimer (AD) dan kelainan neurodegeneratif atau neurodevelopmental dan gangguan kejiwaan lainnya (Roy & Pahan, 2015; Wójtowicz et al., 2020).

Sejak dahulu, masyarakat Indonesia banyak dikenal dengan kebiasaan mengonsumsi berbagai herbal untuk menyembuhkan penyakit atau sekadar untuk menjaga kesehatan sehari-hari. Banyak penelitian juga menunjukkan bahwa metabolit herbal dapat berperan sebagai modulator penting berbagai faktor risiko yang menyertai obesitas, sebagai contoh kunyit dan manggis (Labban et al., 2021). Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan tanaman herbal asli Asia Tenggara. Beberapa menyebutkan, *C. longa* mengandung senyawa biologis aktif yang bersifat antiobesitas melalui pengaturan jalur adipogenesis dan lipolisis pada tikus yang diberi diet tinggi lemak (Kim et al., 2016; Kusmayadi et al., 2019; Mandal et al., 2020). Ekstrak etanol *C. longa* ternyata ditemukan dapat mengatur transkripsi gen dengan mengaktifkan PPAR α pada organ hati (Dai et al., 2021). Di sisi lain, manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan buah tropis yang dikenal luas sebagai *Queen of Fruits* karena memiliki perikarp biru-ungu yang indah dan rasa yang lezat, dan juga ditemukan di Asia Tenggara. Perikarp *G. mangostana* terbukti memiliki senyawa kimia yang mengandung aktivitas farmakologis sehingga digunakan sebagai obat tradisional atau herbal (Ovalle-Magallanes et al., 2017). Perikarp mengandung γ -Mangostin yang dikatakan memengaruhi metabolisme

asam lemak dengan mengaktifkan PPAR α pada hepatosit tikus yang diberi diet tinggi lemak (Matsuura et al., 2013). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa metabolit kunyit (*Curcuma longa* L.) maupun manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat menembus sawar darah otak (Do & Cho, 2020; Kannan et al., 2022; Kumar et al., 2016), sehingga diharapkan dapat mempengaruhi kadar PPAR α di hipokampus. Namun, mekanisme dimana ekstrak etanol kunyit dan metabolit perikarp manggis berinteraksi dan mempengaruhi ekspresi gen PPAR α di hipokampus masih belum diketahui.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini kami berusaha untuk mengetahui potensi ekstrak etanol kunyit (*Curcuma longa* L.) dan perikarp manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap ekspresi gen PPAR α secara eksklusif di hipokampus.

METODE

Bahan dan Cara Kerja

Protokol penelitian menggunakan hewan yang dilakukan dalam penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha (No 133/KEP/IX/2022). Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan rancangan percobaan menggunakan hewan coba (*animal experimental study*). Hewan coba yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar, berumur 8 minggu, dengan berat rata-rata 210 ± 10 g (N=25). Jumlah sampel penelitian yang dibutuhkan dihitung menggunakan rumus Federer: $(t-1) \times (n-1) \geq 15$. Karena terdapat 5 kelompok perlakuan, maka jumlah sampel minimal per kelompok adalah 5 (Luo et al., 2014; Muhamad Adyab et al., 2019; Tarawan et al., 2019).

Hewan percobaan dilakukan dengan menggunakan metode Rancangan Acak Sederhana dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan sebagai blinding untuk menghindari bias, yaitu kelompok kontrol negatif berupa sekelompok tikus Wistar jantan yang tidak mendapat perlakuan apapun, kelompok kontrol positif berupa sekelompok tikus Wistar jantan yang

diberi diet tinggi lemak (HFD), kelompok kurkumin berupa sekelompok tikus Wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol kurkumin atau kunyit, kelompok manggis berupa sekelompok tikus Wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak dan ekstrak etanol perikarp manggis, dan kelompok fenofibrate berupa sekelompok tikus wistar jantan yang diberi diet tinggi lemak dan fenofibrat.

Proses adaptasi hewan coba dilakukan selama 2 minggu untuk menyesuaikan tikus pada semua kelompok dengan kondisi lingkungan atau kandang tempat penelitian dilakukan. Adaptasi tersebut meliputi adaptasi kandang, ruangan kandang, pemberian pakan pelet dan minum opsional di lingkungan dengan suhu, kelembaban, dan ventilasi yang memadai. Tujuan penyesuaian selama minggu pertama adalah untuk adaptasi di dalam kandang dan ruangan kandang, untuk menyetarakan cara hidup dan pakan sebelum perlakuan. Tikus percobaan ditempatkan dalam kandang plastik dengan tutup terbuat dari ram kawat dan ditutup dengan sekam, makanan tikus berupa pelet. Setiap hari tikus percobaan diberi makan pelet diet tinggi lemak dan minum air putih opsional. Alas sekam diganti setiap 2 hari sekali. Lingkungan kandang tidak lembab, suhu kandang dijaga sekitar 25°C, sirkulasi udara dipertahankan sehingga dapat mengalirkan udara 15-20 kali setiap menit. Penerangan dapat diatur 12 jam secara bergantian. Tikus percobaan harus dijauhkan dari suara yang terdengar atau ultrasonik. Kesehatan tikus percobaan dipantau setiap hari dan dicatat dalam buku harian penelitian. Tikus ditimbang pada setiap akhir minggu.

Setelah adaptasi, tikus diperlakukan seperti yang disebutkan sebelumnya. Perlakuan meliputi pemberian diet tinggi lemak selama 7 minggu, dilanjutkan dengan pemberian ekstrak kurkumin (270mg/kg/hari), ekstrak perikarp manggis (270mg/kg/hari), dan fenofibrat (15mg/kg/hari) selama 7 minggu.

Pada hari terakhir penelitian, segera setelah perlakuan, semua kelompok tikus percobaan diterminasi. Tikus percobaan diterminasi dengan menemukannya dalam tabung berisi *isoflurane*, obat bius. Dibawah pengaruh *isoflurane*, dislokasi serviks dan pemenggalan kepala dilakukan pada tikus percobaan. Kepala tikus percobaan kemudian dibuka untuk diambil hipokampusnya, kemudian hipokampus ditimbang dengan *tissue scale*. Sekitar 1 g sampel dimasukkan ke dalam tabung Eppendorf. Kemudian dibekukan dalam kotak pendingin yang mengandung nitrogen cair. Kemudian tabung Eppendorf disimpan dalam *refrigerator* dengan suhu -80°C sampai dilakukan pemeriksaan laboratorium. Sampel jaringan hipokampus kemudian diambil untuk dilakukan pemeriksaan ekspresi gen PPAR α .

Ekstraksi RNA dan PCR Semi-kuantitatif

Pada penelitian ini, variabel data yang akan diteliti pada masing-masing

kelompok setelah perlakuan adalah ekspresi gen PPAR α . Pemeriksaan PCR konvensional dilakukan dengan terlebih dahulu mengekstraksi RNA dengan reagen Trisure (Bioline, United Kingdom) dari hipokampus, kemudian menghitung konsentrasi dan *purity*nya menggunakan Multiscan Go (Thermo Fisher Scientific, Amerika Serikat). Proses kemudian dilanjutkan dengan PCR konvensional atau semi-kuantitatif menggunakan *One Step RT PCR Kit*. GAPDH digunakan sebagai *housekeeping gene*. Gel elektroforesis dilihat menggunakan Bluepad, dan hasil pita PCR dikuantifikasi *software Image J*. Urutan primer PPAR α dan GAPDH ditunjukkan pada tabel.

Pemrosesan dan Analisis Data

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS 26. Metode statistik yang digunakan dalam penelitian adalah uji parametrik, menggunakan ANOVA dan LSD Post Hoc Test.

Tabel 1. Primer Sequence untuk PCR Semi-kuantitatif

Primary	Sequence	Product Size BP	Annealing (°C)	Cycle	Reference
PPAR α	F5'- ACGATGCTGTCCTCCTTGAT G R5'- GCGTCTGACTCGGTCTTCTT G	407	59.5	35	(Luo et al., 2014)
GAPDH	F5'- GTTACCAGGGCTGCCTTCTC R5'- GATGGTGATGGGTTTCCCGT	177	61	35	(Tarawan et al., 2019)

PPAR: peroxisome proliferasor-activated receptor ; GADPH: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.

HASIL

Subjek penelitian adalah 25 ekor tikus Wistar jantan. Subjek penelitian dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yang berbeda secara acak yaitu kelompok kurkumin, kelompok manggis, kelompok fenofibrat, dan kelompok lain sebagai kontrol. Semua tikus

diterminasi, dan beberapa jaringan hipokampus diisolasi. RNA dari hipokampus diekstraksi, dilanjutkan dengan PCR semi kuantitatif, elektroforesis gel, dan visualisasi gel. Pita hasil disajikan pada Gambar 1. Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk dan uji homogenitas dengan uji

Lavene. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal, tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p > 0,050$). Kemudian analisis dilanjutkan dengan One-Way ANOVA. Berdasarkan hasil One-Way ANOVA

didapatkan minimal satu pasang kelompok yang berbeda ($p < 0,05$) dengan kesimpulan perbedaan rata-rata ekspresi gen PPAR α pada hippocampus tiap kelompok berbeda sehingga analisis dilanjutkan dengan Post Hoc Test. LSD, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rasio Relatif Ekspresi Gen PPAR α di Hipokampus

Variabel	N	Mean	Std. Error Mean (SEM)	P
Kontrol negatif	5	0.79098	0.039641	
Kontrol positif	5	0.86389	0.030145	
Kurkumin	5	1.05080	0.078317	0.048
Manggis	5	0.99905	0.083661	
Fenofibrat	5	0.97860	0.061745	

Berdasarkan analisis dengan Post Hoc Test LSD, seperti terlihat pada Tabel 3, terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,050$) pada kelompok kontrol negatif dengan kelompok kurkumin ($p = 0,080$, Gambar 1c**), kelompok kontrol negatif dengan kelompok manggis ($p = 0,029$, Gambar 1b*), kelompok kontrol negatif dengan kelompok fenofibrat ($p = 0,046$, Gambar 1a*), dan kelompok kontrol positif dengan kelompok kurkumin ($p = 0,047$, Gambar 1d*). Perbedaan rerata ekspresi gen PPAR α di hipokampus kelompok kontrol negatif dan kelompok kurkumin paling signifikan dibandingkan kelompok lainnya, seperti terlihat pada Gambar 1c**. Perbedaan

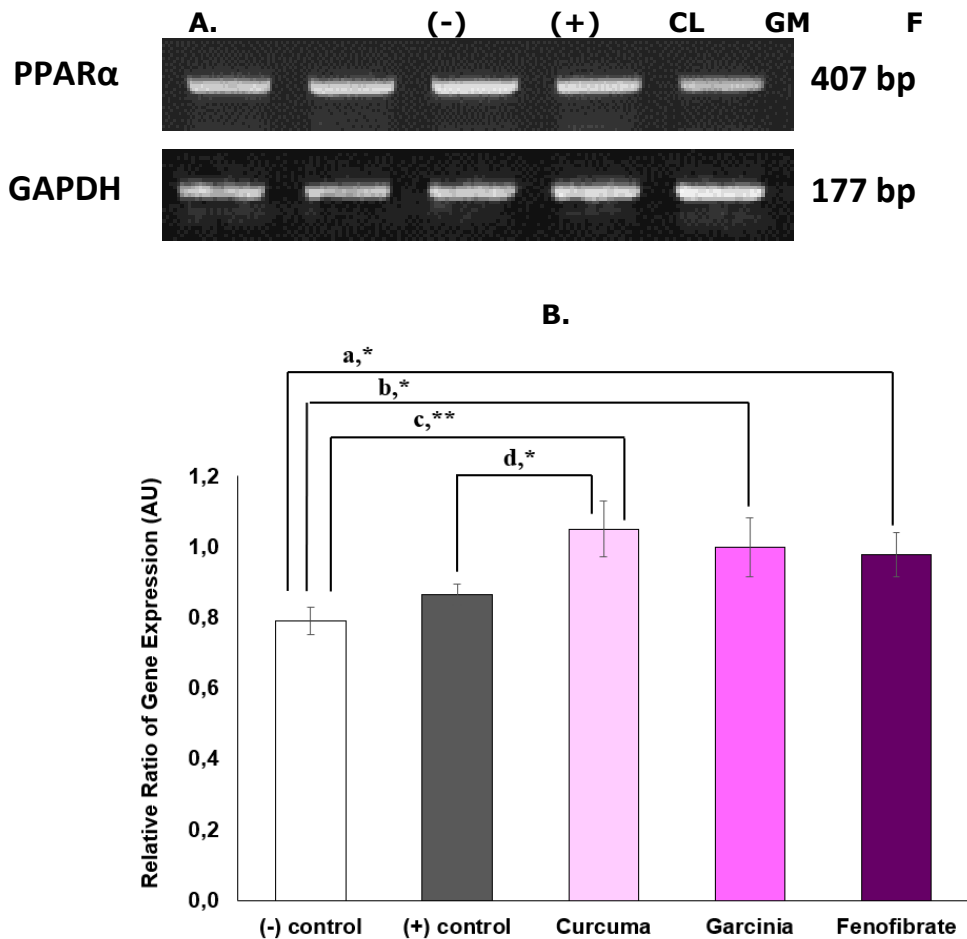
rerata ekspresi gen PPAR α di hipokampus kelompok kontrol positif dan kelompok kurkumin kurang signifikan dibandingkan dengan kelompok lain yang juga memiliki perbedaan signifikan (Gambar 1d*). Ekspresi gen PPAR α yang lebih tinggi pada hipokampus kelompok kontrol positif dibandingkan kontrol negatif dapat terjadi sebagai mekanisme adaptasi hipokampus ketika mendapat asupan lemak yang tinggi sehingga kadar PPAR meningkat dengan tujuan untuk meningkatkan metabolisme lemak. Namun, efek diet tinggi lemak masih mendominasi dan memengaruhi kerja hipokampus.

Tabel 3. Hasil Post Hoc Test LSD untuk Analisis Statistik Efek Kunyit dan Manggis pada Ekspresi Gen PPAR α Hipokampus Tikus Wistar dengan Diet Tinggi Lemak

	Kontrol negatif (0.79098)	Kontrol positif (0.86389)	Kurkumin (1.05080)	Manggis (0.99905)	Fenofibrat (0.97860)
Kontrol negatif		NS	**	*	*
Kontrol positif			*	NS	NS
Kurkumin				NS	NS

Manggis	NS
Fenofibrat	

NS : nonsignifikan
 * : signifikan
 ** : sangat signifikan



Gambar 1: A. Ekspresi Gen PPARα and GAPDH Gene pada Hipokampus Tikus Diet Tinggi Lemak (HFD); B. Rasio Relatif Ekspresi Gen PPARα pada Hipokampus Tikus Diet Tinggi Lemak (HFD). (-) = Kontrol negatif, (+) = Kontrol positif, CL= *Curcuma longa*, GM = *Garcinia mangostana*, F = Fenofibrat

PEMBAHASAN

PPARα, protein yang sama yang mengontrol metabolisme lemak di organ hati juga terdapat pada hipokampus untuk mengatur memori dan pembelajaran melalui kontrol transkripsi dari *cyclic AMP response element binding* (CREB) (Roy & Pahan, 2015). PPARα pada hipokampus bekerja dengan cara mengontrol masuknya kalsium dan

ekspresi berbagai gen terkait plastisitas melalui regulasi transkripsi langsung CREB (Roy et al., 2013). Upregulasi ekspresi gen PPARα hipokampus diharapkan secara langsung meningkatkan regulasi transkripsi CREB dan selanjutnya merangsang berbagai molekul terkait plastisitas yang dapat meningkatkan fungsi hippocampal untuk mengatur memori dan pembelajaran.

Dalam penelitian ini, kami menemukan adanya perbedaan yang signifikan dari Ekspresi gen PPAR α hipokampus antar kelompok (Gambar 1). Ekspresi gen PPAR α hipokampus pada kelompok kurkumin paling signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Selain itu, ekspresi gen PPAR α hippocampal pada kelompok manggis juga memiliki perbedaan yang signifikan namun lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kurkumin. Hasil ini mungkin menunjukkan diet tinggi lemak dan bahan herbal terutama kurkumin (*Curcuma longa L.*) dan manggis (*Garcinia mangostana L.*) memengaruhi dan meningkatkan ekspresi gen PPAR α pada hippocampus pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol.

Penelitian lain menunjukkan hal serupa bahwa kurkumin dan manggis mengatur banyak gen terkait metabolisme lemak melalui jalur pensinyalan PPAR, terutama dengan mengaktifkan PPAR α pada hati (Dai et al., 2021; Matsuura et al., 2013). Belum ada penelitian langsung tentang pengaruh kunyit dan manggis terhadap ekspresi gen PPAR α di hipokampus, penelitian ini membuka kemungkinan bahwa kunyit dan manggis juga meningkatkan ekspresi gen PPAR α di hippocampus, karena keduanya terbukti mampu menembus sawar darah otak (Do & Cho, 2020). Kecenderungan adanya peningkatan aktivitas ekspresi gen PPAR α pada kontrol positif dapat menunjukkan adanya kompensasi untuk kontrol metabolisme lipid dan plastisitas sinaptik di hipokampus pada subjek tikus yang hanya diintervensi diet tinggi lemak. Sama seperti kontrol positif, diet tinggi lemak yang berpotensi menimbulkan berbagai gangguan kesehatan terkait penurunan daya ingat dan kemampuan belajar juga meningkatkan ekspresi gen PPAR α di hipokampus tikus wistar pada diet tinggi lemak selama 7 minggu. Krishna dkk., menggunakan tiga interval pemberian diet tinggi lemak (pendek: 5-7 minggu, panjang: 20-22 minggu, dan berkepanjangan: 33-36 minggu) dan menemukan bahwa fungsi kognitif tidak terpengaruh oleh pemberian diet tinggi

lemak yang singkat, yang mirip dengan temuan kami (Krishna et al., 2015).

Keterbatasan penelitian ini adalah: (1) durasi waktu diet tinggi lemak mungkin terlalu singkat karena obesitas adalah kondisi kronis yang membutuhkan asupan tinggi lemak dalam jangka panjang, oleh karena itu kami menyarankan durasi waktu yang lebih lama untuk mencapai perspektif mekanisme molekuler yang lebih baik dibalik perubahan ekspresi gen PPAR α di hipokampus pada subjek yang diberikan diet tinggi lemak setelah suplementasi ramuan herbal; (2) *spatial-learning* dan pengukuran memori tikus tidak dilakukan, oleh karena itu kami menyarankan untuk menyediakan labirin T atau tes lain yang terkait untuk menentukan perbedaan spesifik dalam memori spasial antar tikus.

Studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk menyelidiki mekanisme rinci regulasi PPAR α dalam plastisitas sinaptik pada hipokampus dan peran senyawa herbal untuk mempertahankan fungsi hipokampus dengan regulasi dari ekspresi gen PPAR α .

SIMPULAN

Diet tinggi lemak diketahui menyebabkan berbagai masalah kesehatan pada berbagai organ tubuh, salah satunya hipokampus. Namun terdapat mekanisme untuk mempertahankan fungsi plastisitas sinaptik hipokampus terkait dengan daya ingat dan kemampuan belajar, salah satunya melalui regulasi ekspresi gen PPAR α di hipokampus. Ekstrak etanol kunyit dan perikarp manggis merupakan herbal yang banyak digunakan sebagai antiobesitas karena senyawa bioaktifnya terbukti memiliki sifat antioksidan dan hipolipidemik. Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan ekspresi gen PPAR α di hipokampus pada tikus yang diberikan ekstrak kunyit dan perikarp manggis setelah induksi dengan diet tinggi lemak. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai regulasi PPAR α yang berhubungan dengan plastisitas sinaps di hipokampus serta *upstream* dan *downstream* dari PPAR α sehubungan

dengan efek dari kunyit dan kulit manggis.

DAFTAR PUSTAKA

- Bougarne, N., Weyers, B., Desmet, S. J., Deckers, J., Ray, D. W., Staels, B., & De Bosscher, K. (2018). Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocrine Reviews*, 39(5), 760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>
- Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., & Boussioutis, V. A. (2021). The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 114, 154338. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>
- Cordner, Z. A., & Tamashiro, K. L. K. (2015). Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiology & Behavior*, 152, 363–371. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.008>
- Dai, J., Li, Y., Kametani, F., Cui, X., Igarashi, Y., Huo, J., Miyahara, H., Mori, M., & Higuchi, K. (2021). Curcumin promotes AApoAII amyloidosis and peroxisome proliferation in mice by activating the PPAR α signaling pathway. *ELife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.63538>
- Do, H. T. T., & Cho, J. (2020). Mangosteen Pericarp and Its Bioactive Xanthenes: Potential Therapeutic Value in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Depression with Pharmacokinetic and Safety Profiles. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176211>
- Grygiel-Górniak, B. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. *Nutrition Journal*, 13, 17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
- Kannan, R. G., Abhilash, M. B., Dinesh, K., Syam, D. S., Balu, M., Sibi, I., & Krishnakumar, I. M. (2022). Brain regional pharmacokinetics following the oral administration of curcumagalactomannosides and its relation to cognitive function. *Nutritional Neuroscience*, 25(9), 1928–1939. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1913951>
- Kim, J. H., Kim, O.-K., Yoon, H.-G., Park, J., You, Y., Kim, K., Lee, Y.-H., Choi, K.-C., Lee, J., & Jun, W. (2016). Anti-obesity effect of extract from fermented *Curcuma longa* L. through regulation of adipogenesis and lipolysis pathway in high-fat diet-induced obese rats. *Food & Nutrition Research*, 60, 30428. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.30428>
- Krishna, S., Keralapurath, M. M., Lin, Z., Wagner, J. J., de La Serre, C. B., Harn, D. A., & Filipov, N. M. (2015). Neurochemical and electrophysiological deficits in the ventral hippocampus and selective behavioral alterations caused by high-fat diet in female C57BL/6 mice. *Neuroscience*, 297, 170–181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.068>
- Kumar, D., Jacob, D., PS, S., Maliakkal, A., Mulakal, J., Kuttan, R., Maliakel, B., Konda, V., & Im, K. (2016). Enhanced bioavailability and relative distribution of free (unconjugated) curcuminoids following the oral administration of a food-grade formulation with fenugreek dietary fibre: A randomised double-blind crossover study. *Journal of Functional Foods*, 22, 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.039>
- Kusmayadi, A., Bachtiar, K. R., & Prayitno, C. H. (2019). The effects of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) and Turmeric (*Curcuma domestica* Val) flour dietary supplementation on the growth performance, lipid profile, and abdominal fat content in

- Cihateup ducks. *Veterinary World*, 12(3), 402–408. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.402-408>
- Labban, R. S. M., Alfawaz, H. A., Almnaizel, A. T., Al-Muammar, M. N., Bhat, R. S., & El-Ansary, A. (2021). Garcinia mangostana extract and curcumin ameliorate oxidative stress, dyslipidemia, and hyperglycemia in high fat diet-induced obese Wistar albino rats. *Scientific Reports*, 11(1), 7278. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86545-z>
- Luo, Y., He, Q., Kuang, G., Jiang, Q., & Yang, J. (2014). PPAR-alpha and PPAR-beta expression changes in the hippocampus of rats undergoing global cerebral ischemia/reperfusion due to PPAR-gamma status. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 10(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-21>
- Mandal, M., Jaiswal, P., & Mishra, A. (2020). Role of curcumin and its nanoformulations in neurotherapeutics: A comprehensive review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(6), e22478. <https://doi.org/10.1002/jbt.22478>
- Matsuura, N., Gamo, K., Miyachi, H., Iinuma, M., Kawada, T., Takahashi, N., Akao, Y., & Tosa, H. (2013). γ -Mangostin from Garcinia mangostana pericarps as a dual agonist that activates Both PPAR α and PPAR δ . *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 77(12), 2430–2435. <https://doi.org/10.1271/bbb.130541>
- Muhamad Adyab, N. S., Rahmat, A., Abdul Kadir, N. A. A., Jaafar, H., Shukri, R., & Ramli, N. S. (2019). Mangosteen (Garcinia mangostana) flesh supplementation attenuates biochemical and morphological changes in the liver and kidney of high fat diet-induced obese rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 344. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2764-5>
- Ovalle-Magallanes, B., Eugenio-Pérez, D., & Pedraza-Chaverri, J. (2017). Medicinal properties of mangosteen (Garcinia mangostana L.): A comprehensive update. *Food and Chemical Toxicology*, 109, 102–122. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.08.021>
- Patel, D., Roy, A., Kundu, M., Jana, M., Luan, C.-H., Gonzalez, F. J., & Pahan, K. (2018). Aspirin binds to PPAR α to stimulate hippocampal plasticity and protect memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(31), E7408–E7417. <https://doi.org/10.1073/pnas.1802021115>
- Roy, A., Jana, M., Corbett, G. T., Ramaswamy, S., Kordower, J. H., Gonzalez, F. J., & Pahan, K. (2013). Regulation of cyclic AMP response element binding and hippocampal plasticity-related genes by peroxisome proliferator-activated receptor α . *Cell Reports*, 4(4), 724–737. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.028>
- Roy, A., & Pahan, K. (2015). PPAR α signaling in the hippocampus: crosstalk between fat and memory. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 10(1), 30–34. <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9582-9>
- Tarawan, V. M., Gunadi, J. W., Setiawan, Lesmana, R., Goenawan, H., Meilina, D. E., Sipayung, J. A., Wargasetia, T. L., Widowati, W., Limyati, Y., & Supratman, U. (2019). Alteration of Autophagy Gene Expression by Different Intensity of Exercise in Gastrocnemius and Soleus Muscles of Wistar Rats. *Journal of Sports Science & Medicine*, 18(1), 146–154.
- Wójtowicz, S., Strosznajder, A. K., Jeżyna, M., & Strosznajder, J. B. (2020). The Novel Role of PPAR

Alpha in the Brain: Promising Target
in Therapy of Alzheimer's Disease
and Other Neurodegenerative
Disorders. *Neurochemical Research*,
45(5), 972-988.
[https://doi.org/10.1007/s11064-
020-02993-5](https://doi.org/10.1007/s11064-020-02993-5)