

**EFEKTIVITAS FRAKSI ETIL ASETAT KULIT MANGGIS TERHADAP
PARASITEMIA PADA MENCIT YANG DINOKULASI *Plasmodium berghei***

***THE EFFECT OF ETHYL ACETATE FRACTION OF MANGOSTEEN
PERICARPS TOWARD PARASITEMIA IN *Plasmodium berghei*-
INOCULATED MICE***

Khie Khiong¹, Susi Tjahyan², Yonathan Leonardo Vincensius Biantoro³

¹Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,

²Bagian Parasit, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,

³Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Jalan Prof. Drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia

ABSTRAK

Penyakit malaria merupakan penyakit endemis di Indonesia. Kulit manggis yang dianggap sebagai limbah ternyata memiliki kandungan antioksidan dan xanton yang berpotensi sebagai antimalaria dengan cara merangkap radikal bebas dan menghambat polimerisasi heme.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan fraksi etil asetat kulit manggis dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental laboratorik sungguhan dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan menggunakan mencit DDY yang dibagi dalam 5 kelompok perlakuan secara acak dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei* kemudian mendapat perlakuan yang berbeda. Perlakuan antara lain pemberian akuades 0,1 mL (kontrol negatif), 0,1 mg artemisinin (kontrol positif), fraksi etil asetat kulit dosis 2,5 mg per oral per hari (A1), fraksi etil asetat kulit dosis 0,5 mg per oral per hari (A2) dan fraksi etil asetat kulit dosis 0,1 mg per oral per hari (A3) diberikan selama 3 hari. Parasitemia tiap mencit dihitung pada hari sebelum perlakuan, hari pertama perlakuan dan pada hari ke-4. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji ANAVA satu arah dan Tukey *HSD* dengan derajat kemaknaan $\alpha = 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan antara kelompok A1, A2 dan A3 dengan kelompok KN pada hari ketiga ($p = 0,00$) dengan perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok A1 dan kontrol positif ($p = 0,79$).

Simpulan dari penelitian ini adalah fraksi etil asetat kulit manggis dapat menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

Kata kunci: fraksi etil asetat, kulit manggis, artemisinin, *Plasmodium berghei*, malaria

ABSTRACT

Malaria is endemic in Indonesia. Mangosteen's pericarps is considered as waste turns out to have antioxidant capacity and Xanthone with antimalaria potency properties by concurrent free radicals and inhibit heme polymerization.

The aim of this study to explore the role of ethyl acetate fraction of mangosteen's pericarps in reducing parasitemia in Plasmodium berghei-inoculated mice.

The method of this research was true experimental study with completely randomized design (CRD) and using DDY mice were divided into 5 groups randomly with each group consisting of 5 mice were inoculated with Plasmodium berghei then treated in the different treatments include distilled water 0.1 mL (negative control), 0.1 mg of artemisinin (positive control), ethyl acetate fraction mangosteen's pericarps dose of 2.5 mg orally per day (A1), ethyl acetate fraction mangosteen;s pericarps dose of 0.5 mg orally per day (A2) and ethyl acetate fraction mangosteen's pericarps dose of 0.1 mg orally per day (A3) is given for 3 days. Parasitaemia each mouse was calculated on the day before treatment, the first day of treatment and on the forth day H4). Data obtained were analyzed using one-way ANOVA and Tukey HSD with significance level $\alpha = 0.05$.

Results showed that there was a significant different between groups A1, A2 and A3 with KN group on the day after treatment for three days ($p = 0.00$) with no significant difference between groups A1 and KP ($p = 0.79$).

The conclusions of this study is ethyl acetate fraction of mangosteen's pericarps can reduce parasitemia in mice inoculated with Plasmodium berghei.

Keywords: ethyl acetate fraction, mangosteen's pericarps, artemisinin, Plasmodium berghei, malaria

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit intraseluler Protozoa, yaitu genus *Plasmodium*, menginfeksi 500 juta dan membunuh lebih dari 1 juta jiwa setiap tahun. Menurut

WHO, 90% kematian terjadi di sub-Saharan Afrika, yang mana malaria menjadi penyebab nomor satu kematian anak dibawah 5 tahun¹.

Menurut data WHO terjadi peningkatan kasus malaria di Indonesia

dari 229.819 kasus pada tahun 2010 menjadi 256.592 kasus pada tahun 2011, sedangkan kejadian meninggal yang dilaporkan mencapai 388 jiwa pada tahun 2011².

Manusia dapat terinfeksi oleh protozoa *Plasmodium* melalui cucukan nyamuk *Anopheles* betina. Terdapat empat spesies yang dapat menyebabkan malaria pada manusia, dan yang paling berbahaya *Plasmodium falciparum*¹.

Salah satu hal yang berperan penting dalam patogenesis adalah radikal bebas³. Hal ini terjadi karena parasit ini hidup dalam lingkungan prooksidan yang mengandung besi dan oksigen yang merupakan suatu keadaan yang memungkinkan terbentuknya ROS melalui reaksi Fenton. Radikal bebas juga diproduksi dalam proses inflamasi, merupakan senyawa yang dapat menimbulkan stress oksidatif sehingga memperparah reaksi inflamasi itu sendiri. Sebenarnya tubuh dapat menghasilkan antioksidan endogen secara alamiah, tetapi jumlahnya sangat terbatas. Bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan maka dibutuhkan senyawa antioksidan eksogen⁴.

Artemisinin telah ditetapkan sebagai agen antimalaria dengan keamanan yang sangat baik. Artemisinin merupakan kombinasi yang direkomendasikan oleh

WHO sebagai pengobatan lini pertama malaria *falciparum* tanpa komplikasi di semua daerah endemik malaria⁵. Tetapi efek obat artemisinin telah mengalami penurunan bahkan resistensi terutama di perbatasan Thailand-Kamboja. Resistensi ditandai dengan pengurangan jumlah parasit *in vivo* tanpa pengurangan konvensional yang sesuai dalam pengujian kerentanan *in vitro*⁶.

Menurut Penelitian, kulit manggis mengandung 50 senyawa xanton, dan dari 50 senyawa tersebut yang paling banyak dilaporkan memiliki efek farmakologis adalah *alfamangostin*, *gammamangostin*, dan *garsinon-E'*.

Pada penelitian ini menggunakan mencit (*Mus musculus*) sebagai hewan percobaan, tetapi karena *Plasmodium falciparum* tidak menginfeksi ordo rodentia, maka digunakan analog *Plasmodium falciparum* pada ordo rodentia, yaitu *Plasmodium berghei*⁸.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan mencit galur DDY, artemisini, fraksi etil asetat kulit manggis dan alat sonde lambung untuk memasukan bahan penelitian secara peroral.

Sebanyak 25 ekor mencit galur DDY diinokulasi oleh parasit *Plasmodium berghei*. Kemudian diberikan lima kelompok perlakuan yang berbeda yaitu

pemberian akuades (KN), artemisinin (KP), fraksi etil asetat kulit manggis konsentrasi 0,1% (A1), 0,5% (A2), dan 2,5% (A3). Semua perlakuan diberikan secara peroral setiap hari dimulai pada saat kadar parasitemia pada mencit mencapai 5% sampai pada hari ketiga setelah pemberian perlakuan. Hasil penelitian dilihat dengan cara menghitung kadar parasitemia pada mencit dengan metode pembuatan SADT pada hari pertama pemberian perlakuan dan hari keempat setelah pemberian perlakuan.

Analisis Data

Analisis data menggunakan metode *one way* ANOVA dengan $\alpha = 0,05$. T hitung akan dibandingkan dengan T tabel. Bila T hitung \geq T tabel, maka perbedaan disebut signifikan. Jika didapat hasil signifikan (minimal ada sepasang perlakuan yang berbeda), maka dilanjutkan dengan Tukey HSD. Dengan menggunakan HSD (*Honest Significant Difference*), hasil akan dibandingkan dengan tabel HSD 5%. Bila selisih absolut antara dua macam perlakuan \geq tabel HSD 5%, maka disebut signifikan. Bila selisih absolut antara dua macam perlakuan $<$ tabel HSD 5%, maka disebut nonsignifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapatkan dari perhitungan parasitemia pada mencit pada hari sebelum perlakuan (H0), hari pertama perlakuan (H1), dan hari setelah perlakuan (H4). Hasil perhitungan parasitemia pada hari sebelum perlakuan dapat dilihat pada table 4.1.

Tabel 4.1 Hasil Perhitungan Parasitemia Pada Hari Sebelum Terapi (H0)

Kelompok Perlakuan	rata-rata \pm stdev
KN	5,22 \pm 0,5
KP	5,32 \pm 1,8
A1	5,42 \pm 1,2
A2	5,3 \pm 0,93
A3	5,2 \pm 0,98

Pada perhitungan parasitemia pada H0 terlihat pada masing-masing kelompok mencit memiliki kadar parasitemia berkisar 5% dan memiliki perbedaan yang tidak bermakna secara signifikan secara statistik.

Hasil perhitungan parasitemia berdasarkan Uji beda rata-rata metode tukey HSD dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Rerata Parasitemia pada Hari Pertama Terapi (H1) Berdasarkan Uji Beda Rata-Rata Metode Tukey HSD

Kelompok perlakuan	KN	KP	A1	A2	A3
	6,02 %	2,4 %	4,29 %	4,56 %	3,34 %
KN		**	**	*	**
KP			*	**	NS
A1				NS	NS
A2					*
A3					

*Perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

** Perbedaan sangat signifikan ($p < 0,01$)

Hasil perhitungan rerata parasitemia pada hari pertama terapi didapatkan kelompok KN dan KP memiliki perbedaan

sangat bermakna dengan $p = 0,00$. Kelompok KN dan A1 memiliki perbedaan sangat bermakna dengan $p = 0,02$. Kelompok KP dan A2 memiliki perbedaan sangat bermakna dengan $p = 0,00$.

Setelah hari pertama pemberian terapi, mencit seterusnya diberi terapi setiap hari selama tiga hari. Hasil perhitungan parasitemia pada setiap kelompok perlakuan dan rerata dengan menggunakan metode tukey HSD setelah diberikan terapi selama tiga hari (H4) dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Rerata Parasitemia pada Hari Setelah Pemberian Terapi Selama Tiga Hari (H4) Berdasarkan Uji Beda Rata-Rata Metode Tukey HSD

Kelompok Perlakuan	KN	KP	A1	A2	A3
	15,9 %	0,244 %	3,024 %	6,11 %	7,28 %
KN		**	**	**	**
KP			NS	**	**
A1				*	*
A2					NS
A3					

*Perbedaan signifikan ($p \leq 0,05$)

** Perbedaan sangat signifikan ($p \leq 0,001$)

Hasil perhitungan berdasarkan uji beda rata-rata dengan metode Tukey HSD didapatkan penurunan derajat parasitemia pada kelompok KN sangat signifikan bila dibandingkan dengan kelompok KP ($p = 0,000$). Penurunan derajat parasitemia pada kelompok KN berbeda sangat signifikan bila dibandingkan dengan kelompok A1 ($p = 0,000$), A2 ($p=0,000$), dan A3 ($p=0,000$).

Penurunan parasitemia pada kelompok KP tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok A1 ($p = 0,079$). Penurunan parasitemia pada kelompok KP

sangat signifikan dibandingkan dengan kelompok A2 ($p = 0,000$) dan kelompok A3 ($p=0,000$). Penurunan parasitemia pada kelompok A1 berbeda signifikan dengan kelompok A2 ($p = 0,042$) dan berbeda signifikan dengan A3 ($p = 0,03$). Sedangkan kelompok A2 dan A3 tidak berbeda signifikan ($p = 0,772$).

Pembahasan

Pada hari pertama terapi terlihat penurunan parasitemia sangat signifikan pada kelompok KP ($p=0,00$) dan A1 ($p=0,00$) jika dibandingkan dengan kelompok KN. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian terapi ART dan fraksi etil asetat kulit manggis memiliki khasiat yang efektif dalam menurunkan derajat parasitemia. ART merupakan obat antimalaria yang bekerja membunuh *plasmodium* pada semua stadium termasuk gametosit yang ditelah diakui secara global oleh WHO⁹. Masa kerja obat artemisinin tergolong singkat dan sering menyebabkan relaps terutama pada infeksi oleh *Plasmodium falciparum*, sehingga perlu dikombinasikan untuk mencegah relaps⁶.

Pada kelompok A1 terjadi penurunan parasitemia secara sangat signifikan setelah 3 hari diberikan terapi dibandingkan dengan KN. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, bahwa kulit manggis berpotensi sebagai antioksidan, dan penangkal radikal bebas¹⁰ karena mengandung senyawa xanton^{11; 12} yang

dapat memerangkap radikal bebas yang terbentuk selama perjalanan penyakit malaria dan mampu menghambat polimerase heme secara *in vitro*¹³ sehingga terjadi penekanan derajat parasitemia.

Berdasarkan Gambar 4.2, setelah 3 hari perlakuan (H4) ternyata rerata parasitemia pada setiap perlakuan memiliki perbedaan yang sangat signifikan secara statistik jika dibandingkan dengan KN. Kelompok perlakuan fraksi etil asetat A1 (Fraksi etil asetat kulit dosis 2,5 mg per oral per hari) terbukti memiliki efek menurunkan derajat parasitemia dan secara statistik tidak berbeda bermakna dengan kelompok perlakuan KP (p=0,79). Hal ini membuktikan bahwa fraksi etil kulit manggis memiliki efek yang setara dengan terapi tunggal artemisinin dalam efek menurunkan derajat parasitemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar, Abbas, Fausto. 2009. *Pathologic Basis of Disease*. China: Elsevier.
2. WHO. 2012 *Q & A of Artemisinin Resistance*.
http://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/index.html, diakses 22 Januari 2014.
3. Wiser MF. 2008. *Malaria*.
<http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/malaria.html>. 15 Januari 2014.
4. Khie Khiong, 2008. Efek Sari Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) Terhadap Penurunan Ekspresi Siklooksigenase-2 (COX-2) Pada Mencit Model Kanker Kolorektal. *Jurnal Kedokteran Maranath*. (2): 7
5. WHO. 2006 *guidelines for the treatment of malaria*. www.WHO.org. Geneva: World Health Organization.
6. Pillai, *et al.*, 2012. Artemether resistance in vitro is linked to mutation in pfATP6 hat also interact with mutation in PfMDR1 in travelers returning with Plasmodium falciparum infection. *Malaria journal*. 11: 131.
7. Nughroho, A.E. 2011. *Dari Kulit Buah yang Terbuang Hingga Menjadi Kandidat Suatu Obat*.
http://mot.farmasi.ugm.ac.id/files/69Manggis_Agung%20Baru.pdf. diakses 14 Agustus 2014.
8. Sinden R.E 1996 *Infection of mosquitoes with rodent malaria*. London: Chapman and Hall p 67-91.
9. Harijanto PN. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2 Edisi V*. Jakarta Pusat: Internal Publishing. pp 2813-2825.
10. Moongkarndia P. 2007. *Antioxidant and Cytoprotective Activities of Methanolic Extract from Garcinia mangostana Hulls*. *ScienceAsia*. 33: 283-292.
11. Wijaya AL. 2010. *Kandungan Antioksidan Ekstrak Tepung Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) Pada Berbagai Pelarut, Suhu dan Waktu Ekstraksi*.
<http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/59840>., diakses 15 Januari 2014.
12. Pebriyanti, Nidia Erlina. 2010. *Ekstraksi xanthone dari kulit buah manggis dan aplikasinya dalam bentuk sirup*. Ipb repository
<http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/62279> diakses 14 agustus 2014.
13. Tjahjani S, Widowati W. 2013. Potensi Beberapa Senyawa Xanthone sebagai Antioksidan dan Anti-malaria serta Sinergisme dengan Artemisinin in Vitro. *Journal of Indonesian Medical Association*, 63: 95-99.