

EFEKTIVITAS FRAKSI HEKSAN KULIT MANGGIS TERHADAP PARASITEMIA PADA MENCIT YANG DIINOKULASI *Plasmodium berghei*

Christine Angelina Purba¹, Susy Tjahjan², Khie Khiong³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

²Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,

³Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha,

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

ABSTRAK

Penyakit malaria merupakan salah satu penyakit endemis di sebagian besar wilayah Indonesia. Kulit manggis yang dianggap sebagai produk sampah ternyata memiliki kandungan antioksidan xanton yang berpotensi sebagai antimalaria dengan cara memerangkap radikal bebas dan menghambat polimerisasi heme. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas fraksi heksan kulit manggis terhadap penurunan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental laboratorik sungguhan dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan 25 ekor mencit DDY yang diinokulasi *Plasmodium berghei* dan dibagi dalam 5 kelompok yang terdiri atas kelompok perlakuan akuades 0,1 mL (kontrol negatif), 0,1 mg artemisinin (kontrol positif), 2,5 mg fraksi heksan dalam 0,1 mL akuades (H1), 0,5 mg fraksi heksan dalam 0,1 mL akuades (H2) dan 0,1 mg fraksi heksan dalam 0,1 mL akuades (H3) yang diberikan secara per oral selama 3 hari. Parasitemia dihitung pada hari sebelum perlakuan, hari pertama perlakuan dan setelah 3 hari perlakuan (hari keempat). Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji ANAVA satu arah dan Tukey HSD dengan $\alpha = 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan parasitemia yang sangat bermakna antara kelompok H1, H2 dan H3 dibandingkan dengan kelompok KN pada hari setelah perlakuan selama tiga hari ($p < 0,001$).

Simpulan dari penelitian yaitu fraksi heksan kulit manggis menurunkan parasitemia dan fraksi heksan 2,5 mg dalam 0,1 mL akuades memiliki efek sebanding dengan terapi tunggal artemisinin dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

Kata kunci : fraksi heksan, kulit manggis, *Plasmodium berghei*, malaria

THE EFFECT OF HEXAN FRACTION OF MANGOSTEEN PERICARPS TOWARDS PARASITEMIA IN *Plasmodium berghei*- INOCULATED MICE

ABSTRACT

Malaria is one of the endemic disease in most part of Indonesia. Mangosteen pericarps as a waste product actually is potential as an antimalarial due to its antioxidant contents, such as xanthone. The antioxidant will bind free radicals and inhibit heme polymerization. The purpose of this research was to know the effectiveness of hexan fraction of mangosteen pericarps towards parasitemia in Plasmodium berghei- inoculated mice.

The research method was a true laboratory experimental with a complete randomized design. 25 DDY mice were inoculated with P. berghei and randomly divided into 5 groups (n=5) which were given different treatments : 0,1 mL of aquadest as a Negative Control, 0,1 mg of artemisinin

as a Positive Control, 2,5 mg hexan fraction in 0,1 mL aquadest (H1), 0,5 mg hexan fraction in 0,1 mL aquadest (H2) and 0,1 mg hexan fraction in 0,1 mL aquadest (H3) orally for 3 days. Parasitemia were observed in the day before treatment, first day of treatment, and after three days of treatment (day 4). All data were analyzed using One Way Analysis Test Of Variance (ANOVA) and Tukey HSD with significance levels based on the value of $\alpha \leq 0.05$.

The result showed there was a significant decreased of parasitemia observed in those 3 groups (H1, H2, H3) compared to Negative Control group on the 4th day ($p < 0,001$).

In conclusion, hexan fraction of mangosteen pericarps decreased parasitemia level and 2,5 mg in 0,1 mL aquadest of hexan fraction of mangosteen pericarps has an equal effect with artemisinin monotherapy in decreasing parasitemia level in mice inoculated with *P. berghei*

Keywords : hexan fraction, mangosteen pericarps, *Plasmodium berghei*, malaria

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit menular yang menjadi perhatian global. Penyakit ini dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok risiko tinggi yaitu anak-anak, ibu hamil dan orang dengan HIV positif¹. *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2012 terdapat 207 juta kasus malaria di seluruh dunia dan menyebabkan 627.000 kasus meninggal dunia. Insidensi malaria di Indonesia masih tinggi, pada tahun 2010, dari 1,2 juta kasus malaria klinis yang diperiksa sediaan darahnya terdapat 237.394 (19,92%) yang positif menderita malaria, dan dari yang positif malaria ada 211.676 (89,17%) yang mendapat pengobatan ACT². Berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2013, dari 567 kabupaten/kota, 424 kabupaten/kota (73,6%) merupakan daerah endemis malaria, sehingga hampir separuh (45%) penduduk Indonesia berisiko tertular malaria³.

Malaria pada manusia dapat disebabkan *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium knowlesi* dan *Plasmodium falciparum*⁴. *Plasmodium falciparum* mempunyai kecenderungan resisten terhadap obat antimalaria dibandingkan spesies yang lain⁵. Resistensi parasit *Plasmodium falciparum* terhadap obat antimalaria merupakan masalah di daerah endemik termasuk di Indonesia yang merupakan salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas akibat malaria⁶. Oleh sebab itu WHO menghimbau dalam pengobatan malaria akibat *Plasmodium falciparum* menggunakan *Artemisinin Combination Therapy* (ACT)⁷.

Pemakaian obat kombinasi di negara berkembang untuk mengatasi resistensi harus memperhitungkan segi biaya yang

mana harganya murah, mudah didapat, dan tersedia di seluruh daerah endemis malaria⁶. Masalah ini mendorong para peneliti menemukan dan mengembangkan obat antimalaria baru terutama dari bahan alam yang bersifat antioksidan tinggi dalam mengobati dan mengatasi resistensi pada penderita malaria. Manggis (*Garcinia mangostana*) merupakan buah yang banyak terdapat di Indonesia. Kulit manggis yang selama ini dibuang sebagai limbah, ternyata memiliki banyak manfaat dan berpotensi untuk dijadikan obat, salah satunya sebagai antimalaria. Kandungan kulit buah manggis kaya akan antioksidan seperti xanton dan antosianin^{8,9,10,11}. Moongkarndi *et al.* (2004) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan yang dapat digunakan sebagai obat antimalaria^{8,9}.

Tahun 2006, Weecharangan *et al.*, telah melakukan penelitian aktivitas antioksidan beberapa ekstrak kulit buah manggis yaitu ekstrak air, etanol 50% dan 95%, serta etil asetat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak mempunyai potensi sebagai penangkal radikal bebas, dan ekstrak air dan etanol mempunyai potensi lebih besar¹⁰.

Plasmodium berghei merupakan hemoprotozoa yang menyebabkan penyakit malaria pada rodensia yang mempunyai persamaan dengan *Plasmodium falciparum* penyebab malaria pada manusia^{12,13,14}.

Berdasarkan uraian di atas maka penulis melakukan penelitian tentang pengaruh fraksi heksan kulit manggis terhadap parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

BAHAN DAN CARA

Bahan uji yang digunakan adalah artemisinin, fraksi heksan kulit manggis dan akuades. Mencit yang digunakan berjumlah 25 ekor galur DDY dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok I yaitu sebagai Kontrol Negatif (KN) yang diinokulasi *Plasmodium berghei* 0,1 mL intraperitoneal dan diberi 0,1 mL akuades. Kelompok II yaitu sebagai Kontrol Positif (KP) yang diinokulasi *Plasmodium berghei* 0,1 mL intraperitoneal dan diberi artemisinin 0,1 mL per oral per hari per ekor. Kelompok III, IV, dan V yaitu sebagai H1, H2 dan H3 diinokulasi *Plasmodium berghei* intraperitoneal dan masing-masing diberi fraksi heksan kulit manggis dengan dosis yang berbeda (2,5 mg; 0,5 mg; 0,1 mg) per oral per hari per ekor.

Parasitemia diamati pada hari sebelum perlakuan, pada hari pertama perlakuan dan pada hari setelah perlakuan selama 3 hari (hari keempat) dengan mengambil darah perifer di dekat mata mencit dengan menusukkan jarum 1cc. Darah yang diperoleh dibuat sediaan apus darah tipis pada kaca obyektif dan dibiarkan mengering di udara. Preparat difiksasi dengan menyemprotkan larutan *methanol* ditunggu selama 30 detik hingga mengering kembali dan diwarnai dengan larutan Giemsa 20% selama 20 menit. Setelah itu dibilas dengan air mengalir lalu dibiarkan mengering. Preparat diberi minyak imersi kemudian diamati menggunakan mikroskop binokuler dengan pembesaran 1000 kali.

Analisis Data

Analisis data menggunakan uji Analisis Varian (ANOVA) satu arah dengan $\alpha = 0,05$ kemudian dilanjutkan dengan uji beda rata-rata *Tukey HSD* dengan tingkat kemaknaan berdasarkan nilai $p \leq 0,05$. Jika didapat hasil signifikan (Ada perbedaan parasitemia minimal pada sepasang kelompok perlakuan), maka dilanjutkan dengan HSD. Dengan menggunakan HSD (*Honestly Significant Difference*), hasil akan dibandingkan dengan tabel HSD 5% di mana suatu perbedaan dikatakan bermakna jika $p \leq 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Lima kelompok mencit yang telah diinokulasi *Plasmodium berghei* diamati selama 7 hari hingga persentase parasitemianya mencapai 5% untuk kemudian dilakukan perlakuan. Rerata persentase parasitemia untuk setiap kelompok mencit pada hari sebelum perlakuan (H0) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Rerata Persentase Parasitemia pada Mencit yang Diinokulasi *Plasmodium berghei* pada Hari Sebelum Diberikan Perlakuan (H0)

Kelompok perlakuan	Rerata \pm stdev
KN	5,65 \pm 2,068
KP	5,9 \pm 2,124
H1	5,38 \pm 0,965
H2	5,55 \pm 1,163
H3	5,30 \pm 1,387

Rerata persentase parasitemia pada masing-masing kelompok pada hari setelah mencit diinokulasi *Plasmodium berghei* dan sebelum dilakukan perlakuan (H0) dapat dilihat pada Grafik 4.1, dengan nilai kemaknaan $p = 0,986$ dengan demikian tidak ada perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan.

Persentase parasitemia dihitung kembali pada hari pertama setelah diberikan perlakuan (H1). Rerata persentase parasitemia untuk setiap kelompok mencit pada hari pertama diberikan perlakuan (H1) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Rerata Persentase Parasitemia pada Mencit yang Diinokulasi *Plasmodium berghei* pada Hari Pertama Diberikan Perlakuan (H1)

Kelompok perlakuan	Rerata ± stdev
KN	6,02 ± 0,008
KP	2,40 ± 1,061
H1	1,66 ± 0,247
H2	2,57 ± 0,469
H3	4,10 ± 1,810

Tabel 3 Rerata Persentase Parasitemia pada Hari Pertama Diberikan Perlakuan (H1) Berdasarkan Uji Statistik ANAVA Satu Arah

F _{hitung}	F _{tabel} (4,20)	Signifikansi	Keterangan
17,113	4,43	0,000	Sangat signifikan

Berdasarkan hasil perhitungan statistik ANAVA satu arah didapatkan bahwa pada percobaan terdapat minimal satu pasang kelompok perlakuan yang mempunyai rerata persentase parasitemia yang berbeda pada hari pertama perlakuan dengan F hitung (17,113) lebih besar daripada Ftabel 0,05 (4,43).

Selanjutnya dilakukan uji beda rata-rata *Post Hoc* dengan metode *Tukey HSD* untuk menentukan kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna secara statistik. Hasil analisis *Tukey HSD* dengan $\alpha = 0,05$ dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4 Rerata Persentase Parasitemia pada Hari Pertama Diberikan Perlakuan (H1) Berdasarkan Uji Beda Rata-rata Metode *Tukey HSD*

Kelompok	KN	KP	H1	H2	H3
ok (rerata)	(6,0 2)	(2, 4)	(1,6 6)	(2,5 7)	(4,1 0)
KN		**	**	**	*
KP			NS	NS	NS
H1				NS	*
H2					NS
H3					

Berdasarkan hasil perhitungan rerata persentase parasitemia pada hari pertama diberikan perlakuan (H1) didapatkan kelompok KN dengan KP, KN dengan H1, dan KN dengan H2 memiliki perbedaan sangat bermakna dengan $p = 0,000$. Sedangkan kelompok KN dengan H3 memiliki perbedaan yang bermakna ($p = 0,030$) dengan rerata persentase parasitemia pada kelompok H3 lebih rendah dibandingkan pada kelompok KN. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok KP, H1, H2 dan H3 memiliki efek dalam menurunkan parasitemia pada hari pertama pemberian perlakuan. Persentase parasitemia pada kelompok H1 berbeda bermakna dengan kelompok H3 ($p = 0,004$) dengan rerata persentase parasitemia pada kelompok H1 lebih rendah dibandingkan rerata persentase parasitemia kelompok H3. Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik, penurunan persentase parasitemia lebih berefek pada kelompok H1 dibandingkan dengan H3.

Kemudian persentase parasitemia mencit kembali dihitung pada hari setelah diberikan perlakuan selama tiga hari (H4). Persentase parasitemia pada hari setelah diberikan perlakuan selama tiga hari pada setiap kelompok mencit dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5 Rerata Persentase Parasitemia pada Hari Setelah Pemberian Perlakuan Selama Tiga Hari (H4)

Kelompok perlakuan	Rerata ± stdev
KN	15,80 ± 3,855
KP	0,24 ± 0,135
H1	3,41 ± 2,889
H2	5,26 ± 0,494
H3	6,66 ± 0,912

Pengolahan data dilanjutkan dengan Analisis Varian (ANOVA) satu arah dengan derajat kemaknaan $\alpha = 0,05$. Hipotesis statistik yang diuji:

H0 : tidak ada perbedaan rerata persentase parasitemia diantara setiap kelompok

H1 : minimal terdapat satu pasang kelompok perlakuan yang mempunyai rerata persentase parasitemia yang berbeda

Tabel 6 Rerata Persentase Parasitemia pada Hari Setelah Pemberian Perlakuan Selama Tiga Hari (H4) Berdasarkan Uji Statistik ANOVA Satu Arah

Fhitung	Ftabel (4,20)	Signifikansi	Keterangan
41,857	4,43	0,000	Sangat Signifikan

Berdasarkan hasil penghitungan statistik ANOVA satu arah didapatkan bahwa minimal terdapat satu pasang kelompok perlakuan yang memiliki rerata persentase parasitemia yang berbeda pada hari setelah perlakuan selama 3 hari dengan F hitung (41,857) lebih besar daripada F tabel 0,001 (4,43).

Kemudian dilanjutkan dengan uji beda rata-rata *Post Hoc* dengan metode Tukey *HSD* untuk menentukan kelompok mana saja yang memiliki perbedaan bermakna secara statistik. Hasil analisis Tukey *HSD* dengan $\alpha = 0,05$ dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7 Rerata Persentase Parasitemia pada Hari Setelah Pemberian Perlakuan Selama Tiga Hari (H4) Berdasarkan Uji Beda Rata-Rata Metode Tukey *HSD*

Kelompok	KN (15,80)	KP (0,24)	H1 (3,41)	H2 (5,26)	H3 (6,66)
KN		**	**	**	**
KP			NS	*	*
H1				NS	NS
H2					NS
H3					

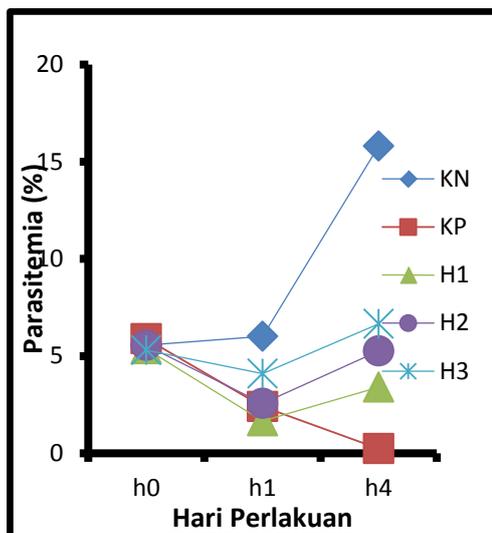
Pada hasil perhitungan berdasarkan uji beda rata-rata dengan metode Tukey *HSD* didapatkan persentase parasitemia pada kelompok KP berbeda sangat bermakna bila dibandingkan dengan kelompok KN ($p = 0,000$) dengan rerata persentase parasitemia kelompok KP lebih rendah dibandingkan dengan kelompok KN. Penurunan persentase parasitemia pada kelompok H1 dibandingkan dengan KN sangat bermakna ($p = 0,000$) dengan rerata persentase parasitemia pada kelompok H1 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok KN. Persentase parasitemia pada kelompok H2 berbeda sangat bermakna bila dibandingkan dengan persentase parasitemia pada kelompok KN ($p = 0,000$) dengan rata-rata persentase parasitemia pada kelompok H2 lebih rendah dibandingkan pada kelompok KN. Begitu juga dengan persentase parasitemia pada kelompok H3 dibandingkan dengan kelompok KN berbeda sangat bermakna ($p = 0,000$) dengan rerata persentase parasitemia pada kelompok H3 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok KN. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok H1, H2, dan H3 mempunyai efek dalam menurunkan persentase parasitemia dibandingkan kelompok KN.

Persentase parasitemia pada kelompok H1 berbeda tidak bermakna bila dibandingkan dengan kelompok KP ($p = 0,139$), hal ini menunjukkan bahwa kelompok H1 tidak berefek dalam menurunkan persentase parasitemia dibandingkan dengan kelompok KP. Sedangkan persentase parasitemia pada kelompok H2 berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok KP ($p = 0,006$) dengan rerata persentase parasitemia pada kelompok KP lebih rendah

dibandingkan kelompok H2. Persentase parasitemia pada kelompok H3 dibandingkan dengan kelompok KP berbeda bermakna ($p = 0,001$) dengan rerata persentase parasitemia pada kelompok KP lebih rendah dibandingkan dengan kelompok H3. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok H2 dan H3 memiliki efek dalam menurunkan persentase parasitemia dibandingkan kelompok KP.

Persentase parasitemia pada kelompok H1 berbeda tidak bermakna bila dibandingkan dengan kelompok H2 ($p = 0,585$) dan H3 ($p = 0,148$). Sedangkan persentase parasitemia pada kelompok H2 berbeda tidak bermakna bila dibandingkan dengan kelompok H3 ($p = 0,875$).

Perbandingan penurunan persentase parasitemia pada setiap kelompok mencit pada hari sebelum perlakuan (H0), hari pertama perlakuan (H1) dan pada hari setelah pemberian perlakuan selama tiga hari (H4) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Grafik Persentase Parasitemia pada Hari Sebelum Perlakuan (H0), Hari Pertama Perlakuan (H1) dan Hari Setelah Pemberian Perlakuan Selama Tiga Hari (H4)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari pertama perlakuan terjadi penurunan persentase parasitemia yang sangat bermakna pada kelompok KP dibandingkan dengan kelompok KN ($p = 0,000$). Hal ini disebabkan karena kelompok

KP diberi terapi tunggal Artemisinin 0,1 mg yang dapat membunuh parasit dengan cara menghasilkan radikal bebas yang merusak membran plasma parasit dan mengganggu enzim parasit sehingga menimbulkan kematian parasit^{15,16,17,18}. Penurunan persentase parasitemia terjadi disebabkan karena artemisinin merupakan skizontisida darah yang sangat poten dan mempunyai onset kerja yang sangat cepat¹⁹. Pemberian artemisinin harus dikombinasikan dengan obat antimalaria lain karena artemisinin hanya menurunkan parasitemia pada tiga hari pertama pemberian terapi²⁰.

Pada hari setelah pemberian perlakuan selama tiga hari, terjadi penurunan persentase parasitemia sangat bermakna antara kelompok H1 (fraksi heksan kulit manggis dosis 2,5 mg dalam 0,1 mL akuades), kelompok H2 (fraksi heksan kulit manggis dosis 0,5 mg dalam 0,1 mL akuades), dan kelompok H3 (fraksi heksan kulit manggis dosis 0,1 mg dalam 0,1 mL akuades) bila dibandingkan dengan kelompok KN ($p = 0,000$). Dari hasil tersebut dapat dikatakan fraksi heksan kulit manggis menekan persentase parasitemia pada penderita malaria. Hal ini disebabkan karena kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan. Senyawa aktif yang berperan sebagai antioksidan adalah xanton yang dapat memerangkap radikal bebas^{21,22}. Selain itu, xanton dapat menghambat polimerisasi heme secara *in vitro* dan mencegah degenerasi heme bebas yang bersifat toksik menjadi kristal hemozoin yang bersifat tidak toksik bagi parasit sehingga terjadi akumulasi heme bebas yang menyebabkan kematian parasit. Mekanisme tersebut dapat menekan pertumbuhan parasit sehingga dapat disimpulkan xanton berpotensi sebagai antimalaria²³.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Muhammad *et al.*²⁴ yang bertujuan untuk mendapatkan antimalaria yang melalui fraksinasi bertingkat dengan menggunakan pelarut yang berbeda polaritasnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi heksan, etil asetat dan metanol ekstrak kulit buah manggis yang diberikan secara oral memiliki aktivitas antimalaria pada mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*. Penelitian lain yang mendukung adalah penelitian Tjahjani dan Widowati²⁵

yang menyimpulkan bahwa xanton dapat memerangkap radikal bebas DPPH secara in vitro.

Pada Gambar 1, dapat dilihat penurunan kadar persentase parasitemia kelompok H1 tidak signifikan bila dibandingkan dengan kelompok KP ($p = 0,139$) sehingga dapat diasumsikan bahwa kelompok H1 (fraksi heksan kulit manggis 2,5 mg dalam 0,1 mL akuades) memiliki efek perlakuan yang sebanding dengan kelompok KP (terapi artemisinin 0,1 mg).

SIMPULAN

Fraksi heksan kulit manggis menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*. Simpulan tambahan dari penelitian ini Fraksi heksan kulit manggis sebanding dengan terapi tunggal artemisinin dalam menurunkan parasitemia pada mencit yang diinokulasi *Plasmodium berghei*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2013. *Fact Sheet Malaria*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>. 22 Maret 2014.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2011. *Epidemiologi Malaria di Indonesia*. Jakarta.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Informasi Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan*. Jakarta: Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
4. Gunawan S. 2000. *Epidemiologi Malaria dalam Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, & Penanganan*. Editor: P. N. Harijanto. Jakarta: ECG.
5. Rathod PK, McErlean T and Lee PC. 1997. Variations in Frequencies of Drug Resistance in *Plasmodium falciparum*. USA: Proc. Natl Acad. Sci., 94(17): 9389–9393.
6. Ollialo PL and Bloland PB. 2001. *Clinical and public health implications of antimalarial drug resistance in Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery* (ed. P. J. Rosenthal). NJ: Humana Press. P. p. 65-83.
7. WHO. 2010. *Global report on Antimalarial drug Efficacy and Drug Resistance: 2000-2010*, World Health Organization Press, Geneva, Switzerland.
8. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. 2004. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *J Ethnopharmacol.*, 90(1):161-166.
9. Kristenses, L. 2005. *Secrets of the Natural Health Benefits of Xanthenes from Mangosteen Fruit*. Mangosteen Ebook. <http://www.Laurie-Info.here.ws>, 23 maret 2014.
10. Weecharangsan W, Opanasopit P, Sukma M, Ngawhirunpat T, Sotaphun U, Siripong P. 2006. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Med Princ Pract.*, 15(4):281-287.
11. Hartanto, S.B. 2011. *Mengobati Kanker Dengan Manggis*. Yogyakarta: Penerbit Second Hope. p. 24.
12. Mahabusarakam, W., Kuaha, K., Wilairat, P. & Taylor, W. C., 2006. Prenylate xanthenes as potential antiplasmodial substances. *Planta Med*, Volume 72, pp. 912-916.
13. Weecharangsan W, Opanasopit P, Sukma M, Ngawhirunpat T, Sotaphun U, Siripong P. 2006. Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Med Princ Pract.*, 15(4):281-287.
14. Tuti, S., R.M. Dewi, Suwarni, dan H.A. Marwoto. 1991. *Penelitian imunitas seluler pada mencit Balb/c yang diinfeksi dengan Plasmodium berghei*. Laporan Akhir. Jakarta.
15. Phillips, R.S. 2001. Current status of malaria and potential for control. *Clin. Mikrobiol. Rev.*, 14:208-226.
16. Schuster, F.L. 2002. Cultivation of *Plasmodium* spp. *Clin Mikrobiol. Rev.*, 15(3):355-364.
17. Krishna, S., Uhlemann, A., and Haynes, R.K., 2004, *Artemisinins : mechanisms*

- of action and potential for resistance, *Drug Resistance Updates*, 7, 233- 244.
18. Bousema JT. 2003. Treatment failure of Primaquine-Sulphadoxine and Induction of Plasmodium falciparum Gametocytaemia in Children in Western Kenya . *Trop. Med. Int. Health*, 8: 427–430.
 19. Schmuck G, Roehrdanz E, Hayes RK, Kahl R. 2002. Neurotoxic mode of action of artemisinin. *Antimicrob Agents Chemother*. 46(3):821–7.
 20. Tonmunphean S, Parasuk V, Kokpol S. 2001. Automated Calculation of Docking of Artemisinin to Heme. *J Mol Model*, 7(4):26-33.
 21. Gunawan, C.,A., 2009, ‘Obat Anti Malaria’ dalam P.N., Harijanto, *Malaria Dari Molekuler Ke Klinis*, Edisi 2, Ed P.N., Harijanto, 2009, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp 118-144.
 22. WHO. 2014. *Q & A of Artemisinin Resistance*. http://www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/index.html., 22 Maret 2014.
 23. Zarena AS, Sankar KU. 2009. Screening of xanthone from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) peels and their effect on cytochrome c reductase and phosphomolybdenum activity. *J Nat Prod*. 2:23-30.
 24. Chomnawang MT, Surassmo S, Nukoolkarn VS, Gritsanapan W. 2007. Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. *Fitoterapia*, 78(6):401-8.
 25. Ignatushchenko MV, Winter RW, Riscoe M. 2000. Xanthenes as antimalarial agents: stage specificity. *Am J Trop Med Hyg*, 62(1):77-81.
 26. Muhammad Iqbal, Zulham Effendi, Yaum Aamruna, Suryawati. 2013. Uji Aktivitas Antimalaria in vivo dari Beberapa Fraksi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* Linn) Pada Menit (*Mus musculus*) yang Diinfeksi Dengan Plasmodium berghei. Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala.
 27. 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.