

FARMAKOKINETIKA DAN BIOAVAILABILITY SENYAWA GOLONGAN SANTON REVIEW KOMPREHENSIF

Meri Susanti^{1*}

¹Program Studi S3 Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Andalas

^{1*}e-mail : Meri_susanti008@yahoo.com

ABSTRAK

Pengobatan menggunakan obat herbal merupakan bentuk pengobatan tertua dan paling banyak digunakan dalam mengatasi masalah kesehatan. Pembuktian dasar farmakologis dalam penjaminan khasiat obat herbal masih menjadi tantangan sampai saat sekarang ini. Point yang tak kalah menarik adalah pertanyaan tentang bioavailabilitas untuk menilai sejauh mana dan seberapa cepat komponen aktif diserap setelah pemberian obat herbal. Selain itu dibutuhkan juga penjelasan tentang jalur metabolisme, serta penilaian rute eliminasi dan kinetika lainnya. Data ini sangat diperlukan untuk menghubungkan data uji farmakologis dengan efek klinis. Oleh karena itu sangat penting untuk memiliki pengetahuan tentang sifat farmakokinetika dari senyawa aktif setiap obat herbal. Untuk menggambarkan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari beberapa senyawa golongan santon, tulisan ini mereview profil farmakokinetika 7 senyawa santon yang dipublikasi mulai tahun 2009 sampai sekarang.

Kata kunci; bioavailavility, Santon, farmakokinetika

ABSTRACT

The use of herbs for treating various ailment dates back several centuries. Evidence-based verification of the efficacy of Herbal medicines is still frequently lacking. Of particular interest is the question of bioavailability to assess to what degree and how fast compounds are absorbed after administration of herbal. Of further interest is the elucidation of metabolic pathways, and the assessment of elimination routes and their kinetics. These data become an important issue to link data from pharmacological assays and clinical effects. A better understanding of the pharmacokinetics and bioavailability of phytopharmaceuticals can also help in designing rational dosage regimens. To provide provide a detailed picture on ADME parameters (absorption, distribution, metabolism, and excretion) of some xanthone active compound, this article reviews the pharmacokinetic profile of 7 xanthones bioactive compound from the year 2009 onward.

Keyword : Bioavailability, Xanthone, Pharmacokinetic

PENDAHULUAN

Santon adalah senyawa organik golongan polifenol dengan rumus molekul $C_{13}H_8O_2$ yang ditemukan pertama kali pada fungi dan saat sekarang banyak diisolasi dari berbagai organ tumbuhan berbunga (angiospermae) dari kelas dikotiledone terutama dari family Gentianaceae (Ghosal *et al.* 1973), Gutiferae (Bennet *et al.* 1989), Rubiaceae (Talamond *et al.* 2008), Moraceae (Ee *et al.* 2011), Polygalaceae (Tizziani *et al.* 2018) dan Anacardiaceae (Morais *et al.* 2012). Kerangka dibenzo- γ -piron yang terdapat pada struktur intinya memainkan peran penting dalam aktivitas biologis golongan senyawa ini (Mazimba *et al.* 2013). Aktivitas beragam dari derivat santon dipengaruhi oleh substitusi gugus fungsi pada kerangka trisikliknya (Jiang *et al.* 2004). Santon telah dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi yang baik sebagai antiinflamasi (Mohan *et al.* 2018; Tewtrakul *et al.* 2009), antibakteri (Iimuna *et al.* 1996; Dharmaratne *et al.* 2013; Suzy *et al.* 2018), antijamur (Kaomongkolgit *et al.* 2009), antivirus (Hu *et al.* 2019), antidiabetes (Miura *et al.* 2001; Nelli *et al.* 2013; Sriyatep *et al.* 2015 and Trinh *et al.* 2017), antikanker (Akao *et al.* 2008; Shan *et al.* 2011; Orozko *et al.* 2013; Victor *et al.* 2014, Zhengxiang *et al.* 2015 and Wahyuni *et al.* 2015 and Ganogpichayagrai *et al.* 2017), antitrombolitik (Yoo *et al.* 2014), antiplatelet (Jantan *et al.* 2002) dan antikolesterol (Dachriyanus *et al.* 2006).

Aktivitas yang sangat baik dari senyawa santon telah mendorong pemanfaatan tumbuhan yang mengandung senyawa ini dalam pengobatan berbagai penyakit. Peningkatan informasi evaluasi terapeutik dan toksisitas dari senyawa santon juga telah menjadi salah satu alasan peningkatan pemanfaatan tumbuhan dengan kandungan santon akhir-akhir ini. Kemajuan dalam teknologi analisis telah banyak menyumbang dalam penemuan derivat santon aktif yang bertanggung jawab dalam terapi.

Pembuktian dasar farmakologis dalam penjaminan khasiat obat berbasis tumbuhan masih tetap menjadi tantangan sampai saat sekarang ini. Point yang tak kalah menarik adalah pertanyaan tentang bioavailabilitas untuk menilai sejauh mana dan seberapa cepat komponen aktif diserap setelah pemberian obat herbal. Selain itu dibutuhkan juga penjelasan tentang jalur metabolisme (menghasilkan senyawa aktif baru yang berpotensi), serta penilaian rute eliminasi dan kinetika lainnya. Data ini sangat diperlukan untuk menghubungkan data uji farmakologis dengan efek klinis. Yang menarik saat ini juga interaksi produk herbal dengan obat-obatan sintesis ketika kedua obat ini dimanfaatkan secara bersamaan pada pengobatan penyakit. Pemahaman yang baik tentang farmakokinetika dan bioavailabilitas komponen aktif dalam obat herbal juga akan sangat membantu dalam perencanaan regimen dosis yang rasional (Battaram *et al.* 2002).

Studi farmakokinetika direkomendasikan oleh banyak badan regulatory international seperti *United States Food and Drug Administration (FDA)* dan *European Medicinal Agency (EMA)* untuk dilakukan selama berbagai tahap pengembangan obat tradisional (Thelingwani *et al.* 2014). Farmakokinetika obat herbal menjadi suatu penelitian yang menantang karena kompleksitas sifat fisikokimia komponen dalam obat herbal serta masih sangat kurangnya metode bioanalisis yang sensitive. Kemajuan terbaru dalam instrument analisis telah menyebabkan semakin berkembangnya penelitian dalam bidang ini (Hsueh *et al.* 2016). Kebanyakan laporan penelitian farmakokinetika obat herbal dilakukan berdasarkan pada profil senyawa bioaktif setelah pemberian secara oral senyawa tunggal ataupun ekstrak. Review ini diharapkan mampu memberikan informasi yang berarti untuk keperluan penelitian lanjut senyawa golongan santon ataupun sediaan yang mengandung derivat santon.

METODE PENELITIAN

1. Profil Farmakokinetika α -mangostin

α -mangostin merupakan senyawa utama derivat santon aktif pada kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) (Mukhtaridi *et al.* 2017). Laporan terakhir menyatakan, ekstrak kulit buah manggis memperlihatkan berbagai aktivitas biologi menarik seperti antioksidan (Jung *et al.* 2006), sitotoksik (Han *et al.* 2009), anti inflamasi (Mohan *et al.* 2018), antibakteri (Suzy *et al.* 2018), antifungi (Kaomongkolgit *et al.* 2009), antivirus (Chen *et al.* 1996) dan efek pencegahan kanker (Chin *et al.* 2008).

Profil farmakokinetika α -mangostin setelah pemberian senyawa murni maupun ekstrak manggis baik secara oral maupun intra vena telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. α -mangostin dalam minyak jagung yang diberikan secara oral pada tikus dengan dosis 40 mg/kgBB, diserap secara cepat dari saluran cerna dan mencapai konsentrasi maksimum dalam plasma sebesar 4.79 $\mu\text{g mL}^{-1}$ setelah 62.99 menit (Syamsudin *et al.* 2010). Penelitian yang sama melaporkan bahwa pemberian α -mangostin dalam Poli Etilen Glikol secara oral dengan dosis 20 mg/kgBB tidak dapat ditentukan bioavailabilitasnya karena kadar obat dalam plasma yang terlalu kecil ($<20 \text{ ng mL}^{-1}$) sedangkan α -mangostin yang diberikan secara intra vena dengan dosis 2 mg/kgBB dengan cepat terdistribusi ke jaringan dengan C_{max} 17.9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ dan dieliminasi secara lambat dari tubuh dengan $T_{1/2}$ adalah 3.5 jam (Li. 2011). α -mangostin terdistribusi hampir ke semua jaringan (hati, usus halus, ginjal, lemak, paru-paru) kecuali otak setelah pemberian secara i.v maupun oral (Han *et al.* 2015).

Bioavailabilitas yang rendah ($F= 2.29\%$) dari α -mangostin diduga sebagai akibat rendahnya absorpsi di saluran cerna dan metabolisme yang cepat α -mangostin di hati dan usus halus (Han *et al.* 2015). Pemberian secara bersamaan α -mangostin 20 mg/kgBB dan (γ -mangostin) 4.5 mg/kg BB ataupun senyawa

golongan polifenol lainnya secara oral juga terlihat tidak mempengaruhi penyerapannya di saluran cerna (Li *et al.* 2013; Petiwala *et al.* 2014).

α -mangostin mengalami first pass efek dengan cepat melalui reaksi konjugasi dengan UDPGA transferase setelah pemberian secara oral. Metabolit yang dihasilkan dari reaksi glukuronidasi ini adalah mono dan di-glukuronat. Analisis α -mangostin dilakukan secara LCMS/MS menggunakan kolom C18 (4.6 mm x 50 mm x 5 μm) dengan fase gerak asam format 0.4%-asetonitril system gradient dan flow rate 0.6 mL/menit. Internal standar yang digunakan adalah bergamot (Ramaiya *et al.* 2012).

Kehadiran senyawa santon lain tidak meningkatkan kadar plasma α -mangostin, tetapi dapat memperlambat metabolismenya oleh enzim fase II sehingga jumlah senyawa bebas (tidak terkonjugasi) bisa ditingkatkan (Petiwala *et al.* 2014). Profil farmakokinetika α -mangostin pada pemberian secara oral senyawa murni dan ekstrak mangostin yang mengandung γ -mangostin ditampilkan pada Table.1. berikut:

Suatu upaya untuk meningkatkan bioavailabilitas α -mangostin telah dilakukan dengan pembuatan *soft capsul* dan penggunaan minyak sayur sebagai matrik pendispersinya. Hal ini telah memberikan kenaikan parameter F α -mangostin pada dosis 1.025, 4.100 dan 16.400 mg/kg BB setelah pemberian oral pada mencit sebesar 61.1%, 51.5% dan 42.5% (Zao *et al.* 2018)

Terdapat beberapa laporan yang membahas bioavailabilitas santon pada subjek manusia. α -mangostin dilaporkan mencapai kadar plasma maksimum (C_{max}) = 3.12 \pm 1.47 ng/mL setelah 1 jam pemberian 59 mL produk jus manggis yang mengandung 94.2 mg santon pada subjek sehat. Penelitian ini memiliki keterbatasan karena sampel plasma hanya dikumpulkan selama 6 jam setelah konsumsi produk manggis dan metabolit santon juga tidak ditentukan pada penelitian ini (Orozco *et al.* 2013)

Laporan pengujian klinik pada manusia sehat menyatakan bahwa xanthone dari jus buah manggis ditemukan sebagai bentuk terkonjugasi setelah pemberian (60 mL) jus manggis (mengandung 130 mg xanthones) dan lemak tinggi. santon bebas (α - dan γ -mangostin, garcinone D dan E, 8-deoxygatanin dan gartanin) terdeteksi dalam serum dan urin. Konsentrasi maksimum α -mangostin dalam serum (113 \pm 107 nmol / L), dengan T max (3,7 \pm 2,4 jam), dicatat untuk 10 subjek. Ekskresi santon dalam urin diperoleh 2% dari dosis yang diminum (Chitchumroonchokchai *et al.* 2012).

2. Profil Farmakokinetika Mangiferin

Mangiferin, (2- β - D-glucopyranosyl-1,3,6,7 tetrahydroxyxanthone) suatu senyawa C-glikosida santon, pada awalnya diisolasi dari *Mangifera indica* L

(Anacardiaceae) (Haynes *et al.*, 1963) dan dapat ditemukan di setidaknya enam belas keluarga tumbuhan termasuk Anacardiaceae, Iridaceae dan Gentianaceae (Sanugul *et al.* 2005). Sebagai senyawa glikosida santon aktif, mangiferin mendapat banyak perhatian dalam penelitian medis dan nutrisi. Mangiferin dilaporkan memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk antioksidan (Sanchez *et al.* 2000), aktivitas antitumor (Shoji *et al.* 2011), aktivitas anti-HIV (Wang *et al.* 2011), immunomodulasi (Garc *et al.* 2003) anti-inflamasi (Duang *et al.* 2011) dan antidiabetes (Miura *et al.* 2001). Melihat potensi yang sangat baik dari senyawa mangiferin, maka telah banyak peneliti melakukan pengkajian hubungan aktivitas farmakodinamik senyawa ini terhadap profil farmakokinetikanya.

Parameter farmakokinetika dari mangiferin setelah pemberian secara oral dan intra vena mengikuti model non-kompartemen. Penelitian pada tikus yang diberikan mangiferin secara oral dan intra vena memperlihatkan bioavailabilitas yang sangat rendah pada pemberian oral yaitu F= 1.2% (Han *et al.* 2009). Bioavailabilitas mangiferin dilaporkan lebih tinggi ketika diberikan dalam bentuk ekstrak tumbuhan *Anemarthanaceae Rhizoma* ataupun dekokta *Anemarthanaceae Rhizoma* yang mengandung mangiferin (Liu *et al.* 2010; Chang *et al.* 2018). Bioavailabilitas yang rendah dari mangiferin disebabkan oleh absorpsi yang kurang baik di saluran cerna dan juga akibat *First Pass Effect* (Tian *et al.* 2016; Gu *et al.* 2019). Metabolisme mangiferin melibatkan enzim fase I dan fase II secara cepat setelah pemberian secara oral. Mikroflora usus juga terlibat dalam metabolisme mangiferin menjadi aglikon aktifnya yaitu norathyriol (Liu *et al.* 2012).

Profil farmakokinetika mangiferin pada manusia dengan dosis 0.9g memperlihatkan penyerapan yang cepat di saluran cerna, mangiferin mencapai kadar maksimum (C_{max}) 38.64 ngmL⁻¹ setelah 1 jam pemberian secara oral. Peningkatan dosis oral tidak memperlihatkan kenaikan bioavailabilitas secara linear. Sehingga untuk meningkatkan bioavailabilitas mangiferin perlu difikirkan bentuk sediaan

yang sesuai atau merubah rute pemberian (Hou *et al.* 2011).

3. Profil Farmakokinetika swertianolin, norswertianolin, belidifolin dan demethylbelidifolin

Gentianella accuta Hulen adalah tumbuhan tahunan family Gentianaceae yang banyak tersebar di utara Cina, dataran tinggi Mongolia, Siberia dan timur Rusia (Wang *et al.* 2014). Seluruh bagian tumbuhan ini telah digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengobati hepatitis, sakit kuning, sakit kepala dan demam dalam pengobatan asli Mongolia (Wunir *et al.* 2009). Santon diketahui sebagai senyawa active utama pada *G. accuta* dan memperlihatkan banyak aktivitas biologi dan farmakologi.

UHPLC-MS/MS digunakan untuk penentuan dan pengujian farmakokinetika swertianolin, norswertianolin, belidifolin dan demethylbelidifolin dalam plasma tikus setelah pemberian ekstrak *G. accuta* secara oral. Pemisahan dilakukan dengan fase diam kolom C18 (1.8um, 150mm x 2.1mm) dan fase gerak asetonitril-asam formiat 0.1% (90:10) dan butilparaben sebagai internal standar (Wang *et al.* 2014).

Pengujian profil farmakokinetika dilakukan setelah pemberian ekstrak *G. accuta* 1.0 g/kg BB yang setara dengan 9.24 mg/kg swertianolin, 14.7 mg/kg norswertianolin, 23.9mg/kg bellidifolin dan 17.2 mg/kg DMB. Harga parameter farmakokinetika yang ditentukan disajikan dalam Table 2. Berikut.

Dari pengujian ini terlihat bahwa ke empat senyawa xanthone mengalami proses absorpsi sangat cepat di saluran cerna dan eliminasi yang lambat setelah pemberian secara oral. Keempat metabolit memperlihatkan profil absorpsi dan distribusi yang mirip setelah pemberian ekstrak *G. accuta*, hal ini diduga sebagai manifestasi kesamaan struktur dari ke empat senyawa tersebut.

Tabel.1 Perbandingan profil farmakokinetika α -mangostin dan γ -mangostin diberikan secara tunggal pada tikus terhadap profil farmakokinetika α -mangostin dan γ -mangostin setelah pemberian ekstrak buah manggis

	α -mangostin		γ -mangostin	
	Rata-rata senyawa murni	Rata-rata extract	Rata-rata senyawa murni	Rata-rata extract
Cmax (ng/mL)/Dose (mg/kg)	40.9 (3.00)	58.1 (2.21)	147 (5.55)	95.1 (3.20)
Tmax (jam)	1	2	1	2
Ke (1/jam)	0.07 (0.01)	0.29 (0.01)	0.24 (0.02)	0.33 (0.02)
t1/2 (jam)	18.5 (2.25)	2.51 (0.08)	5.33 (1.01)	2.49 (0.14)
MRT (jam)	22.3 (2.98)	4.28 (0.09)	5.53 (0.89)	4.47 (0.15)
AUC0-∞ (ng·h/mL)/Dose (mg/kg)	240 (24.2)	240 (7.47)	471 (15.9)	452 (5.6)
Vz (L/kg)	128 (17.4)	15.8 (0.77)	15.6 (2.58)	7.84 (0.40)
Vss (L/kg)	85.0 (9.65)	16.1 (0.52)	10.6 (1.11)	8.09 (0.26)
CL (L/h/kg)	4.45 (0.36)	4.32 (0.12)	2.22 (0.09)	2.23 (0.03)

Tabel 2. Profil Farmakokinetika swertianolin, norswertianolin, belidifolin dan demethylbelidifolin setelah pemberian ekstrak terstandar *G. accuta* pada tikus secara oral(n=12)

Parameter yang diuji	Senyawa			
	Swertianolin	Norswertianolin	Belidifolin	DMB
C max (ng/mL)	196.8±22.0	340.2±35.6	536.5±29.1	603±28.7
T max (jam)	0.40±0.12	0.27±0.07	1.00±0.18	0.94±0.15
T ½ (jam)	19.7±9.64	11.3±4.51	19.9±8.11	24.9±8.19
AUC0-t jam/MI	(ng 545.2±92.6	971.7±216.90	1066.4±130.1	1206±226.3
AUC0~ jam/mL)	(ng 903.2±145.7	1179.5±211.1	1679.6±373.0	2001.1±392.8

SIMPULAN

Profil farmakokinetika senyawa aktif dari sediaan herbal golongan santon pada umumnya memperlihatkan adsorpsi yang cepat setelah pemberian secara oral di saluran cerna. Absorpsi yang kurang baik di saluran cerna dan metabolisme yang cepat menjadi penyebab rendahnya bioavailabilitas senyawa santon di dalam tubuh. Adanya kecenderungan senyawa mengalami *First Pass Effect* dapat menjadi suatu pertimbangan dalam merencanakan bentuk sediaan dan rute pemberian. Review profil farmakokinetika komponen santon aktif dalam sediaan herbal ini diharapkan dapat membantu menjustifikasi nilai terapi, dan klinis sediaan herbal dengan komoponen bioaktiv golongan santon, serta menjadi acuan dalam perencanaan dosis.

DAFTAR PUSTAKA

Akao. Y, Nakagawa. Y, Ilmuna. M, Nozawa.Y. 2008. Anti-Cancer Effects of Xanthenes from Pericarps of Mangosteen Int J Mol Sci. 2008 Mar; 9(3): 355–370

Bhattaram. V.A, Graefe. U, Kohlert. C, Veit. M and Derendorf. H. 2002. Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. *Phytochemistry*. 9 Suppl 3:1-33.

Bennett. J.G and Hiok-Huang Lee. 1989. Xanthenes From Guttiferace. *Phytochemistry*:28 (4) 967-998

Chang. H.Y, Thomas.Y.H dan Tung. H.T. 2018. Monitoring of polyphenol mangiferin by Liquid Chromatography tandem mass Spectrometry in Rat and its comparative Pharmacokinetic Study of a Single Compound, a single botanic extract and multiple Botanic Extract. *Sep Sci plus*. 18 (1). 603-618

Chairungrilerd. N, Furukawa.K, Ohta.T, Nozoe. S and Ohizumi.Y. 1996. Histaminergic and serotonergic receptor blocking substances from The Medicinal plant *Garcinia mangostana*. *Planta Med*. 62. 471-472

Chen. S.X, Wan. M and Loh. B.N. 1996. Active constituents against HIV-1 Protease from *Garcinia mangostana*. *Planta Med*. 62. 381-382

Chin. Y.W, Jung. H.A, Chai. H, Keller. W.J and Kinghorn. A.D. 2008. Xanthenes with quino ne Reductase-inducing Activity from The Fruit of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *Phytochemistry*. 69. 754-758

Chitchumroonchokchai. C, Riedl. K.M, Suksumran. S, Clinton. S.K, Kinghorn. A.D and Fails.M.L. 2012. Xanthenes in mangosteen juice are absorbed and partially conjugated by healthy adults. *J Nutr*. 142. 675-680

Dachriyanus, Lia Sartika, M. Kesuma, M.H.Mukhtar, 2006, Efek Senyawa Rubraxanthone terhadap Kadar Kolesterol Total,

Trigliserida, HDL dan LDL Dalam Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* 11(1), 12-15

Dharmaratne. H.R.W, Yoshikazu. S, Piyasena. K.G.P, and Vasanthi. T. 2013. Antibacterial activity of xanthenes from *Garcinia mangostana* (L.) and their structure–activity relationship studies. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*. 27 (10). 938-941

Duang. X.Y, Wang. W, Zhou. X.D and Huang. D.M (2011) Mangiferin; a possible strategy for periodontal disease to therapy. *Med Hypotheses*. 76; 486-488

Ee. G.C.L, Siow. H.T, Mawardi. R, Chang. K.L, Yang. M.L and Rusea.G. 2011. Artomandin, a new xanthone from *Artocarpus kemando* (Moraceae). *Naturale product Research* 25. (10) 955-1003

Ganopichayagrai A, Palanuvej C, Ruangrunsi N. 2017. Antidiabetic and anticancer activities of *Mangifera indica* cv. Okrong leaves. *J Adv Pharm Technol Res* 8:19-24

Ghosal S, Chaudhuri RK, Nath A.1973. Chemical constituents of gentianaceae. IV. New xanthenes of *Canscora decussata*. *J Pharm Sci*. ;62(1):137-9.

Gutierrez-Orozco, F. and Failla, M. L. 2013 ‘Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthenes: A critical review of the current evidence’, *Nutrients*, 5(8), pp. 3163–3183.

Gu. P.C, Wang. L, Han. M.N, Peng. J, Shang. J.C, Pan. Y.Q, dan Han. W.L. 2019. Comparative Pharmacokinetic Study of Mangiferin in Normal and Alloxan-Induced Diabetic Rats after Oral and Intravenous Administration by UPLC-MS/MS. *Pharmacology*. 103. 30-37

Han. D, Chengjun.C, Cong.Z, Yu.Z and Xing.T. 2009. Determination of Mangiferin in Rat plasma by liquid-liquid extraction With UPLC-MS/MS. *J.Pharm and Biom Analysis*. 51. 260-263

Han. A.R, Kim. J.A, Lantvit. D.D, Kardono. L.B. 2009. Cytotoxic xanthone constituents of The Stem Bark of *Garcinia mangostana* (mangosteen). *J Nat Prod*. 72. 2028-2031

Han. S.Y, Byoung. H.Y, Yu. C.K, YoME Properties and Tentative Identification of Metabolites of α -mangostin from *Garcinia mangostana* in Mice by Automated Microsampling and UPLC-MS/MS Methods. *Plos one*. 10 (7); e0131587.doi:10.1371

Haynes, L. J. 1963. Naturally occurring C-glycosyl compounds. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 18, 227–258.

Hou, S., Wang, F., Li, Y., Li, Y., Wang, M., Sun, D., & Sun, C. (2012). *Pharmacokinetic study of mangiferin in human plasma after oral administration*. *Food Chemistry*, 132(1), 289-294.

- Hu. Q.F, Xiao. L.W, Wan. L.Z, Jin.W, Yong. X, Hai. T.H, Jing. L, Xin.L, Guang. Y.Y and Xue. M. L. 2019. Two New Xanthenes from *Comastoma pulmonarium* and Their Anti-Tobacco Mosaic Virus Activity. *Chemistry of Natural Compounds* 6. 896-898
- Hsueh. T.P, Wan. L.L and Tung. H.T. 2016. Pharmacokinetic Interactions of Herbal Medicines for The Treatment of Chronic Hepatitis. *Journal of Food and Drug Analysis*. 30. 1-10
- Jimuna M, Tosa H, Tanaka T, Asai F, Kobayasi Y, Shimano R, 1996, Antibacterial Activity of xanthenes from Guttiferous Plants Against Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Pharm. Pharmacol* 48: 861-865
- Jantan, I., Pisar, M.M., Idris, M.S., Taher, M., Ali, R.M., 2002. In vitro Inhibitory Effect of Rubraxanthone Isolated from *Garcinia parvifolia* on Platelet Activating Factor Receptor Binding, *Planta Med* 68: 1133-1134
- Jiang. D.J, Dai. Z. and Li. Y. J. 2004. Pharmacological effects of xanthenes as cardiovascular protective agents, *Cardiovasc. Ther.* 22, 91-102.
- Jung. H.A, Su. B.N, Keller. W.J, Mehta. R.G and Kinghorn. A.D. 2006. Antioxidant xanthenes from The Pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J.Agric. Food Chem.* 54. 2077-2082
- Kaomongkolgit. R, Kusuma. J and Niratcha.C. 2009. Antifungal activity of Alpha Mangostin Against *Candida albicans*. *Journal of Oral science*. 51 (3) 401-406.
- Kondo, M. I. K. 2009 Bioavailability and Antioxidant Effects of a Xanthone-Rich Mangosteen (*Garcinia mangostana*) Product in Humans¹, (59 mL), pp. 8788–8792. doi: 10.1021/jf901012f
- Liu. Y, Fuping. X, Xing. Z, Liu. Y, Yuanhui. D, Zhifeng. W, Yi. F and Xiong. L. 2010. Application of a liquid chromatography/ tandem mass spectrometry method to Pharmacokinetic study of mangiferin in rats.
- Liu. H, Bin. W, Guoya. P, Lei. H, Zhixiong. L, Mingsong. F, Longhai. J, Minchang. C, Ke. W and Chengang. H. Metabolism and Pharmacokinetics of Mangiferin in Conventional Rats, Pseudo-Germ-Free Rats, and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Drug Metabolism and Disposition*. 40 (11). 2109-2118
- Li.L, Isabelle.B, Ah-Reum. H, Matthias. H , Alan. D. K , Reginald. F dan Veronika. B. 2011. Pharmacokinetics of α -mangostin in rats after intravenous and oral application. *Mol. Nutr. Food Res.* 55 (1), S67–S74
- Li.L, Ah Reum. H, Douglas. K, Reginald. F..F, Hartmurt. D and Veronica. B, 2013, Pharmacokinetic Properties of Pure Xanthenes in Comparison to a Mangosteen Fruit Extract in Rats. *Planta Med.* 79; 646-653
- Mazimba. O, Frederic. N, Victor. K and Grija.S.S. 2013. Xanthenes and Anthranoids from the Medicinal Plants of Africa *Medicinal Plant Research in Africa*, 393–434.
- Miura.T, Hiroyukilchiki, Itsuko. H, Naokilwamoto, Motoshikao, Masayoshi. K, Erikolshihara, Yasuhiro. K. Minoru.O, Toraolshida and Keichiro. T, 2001. Antidiabetic activity of a xanthone compound, mangiferin. *Phytomedicine*. 8 (2) 85-87
- Mohan. S, Suvita.S, Siddig I.A, Neelaveni.T. 2018. Anti-inflammatory molecular mechanism of action of α -Mangostin, the major xanthone from the pericarp of *Garcinia mangostana*; an in silico, in vitro and in vivo approach. *Food and Fuction*. 9 (7) 3860-3871
- Morais. T.C, Synara. C. L, Karine. M. M. B. C, Bruno. R. A, Francisco. T. C. D. S, Maria, T.S.T, Vietla. S. R, and Flávia. A. S. 2012. Mangiferin, a natural xanthone, accelerates gastrointestinal transit in mice involving cholinergic mechanism. *World J Gastroenterol.* 18(25): 3207–3214.
- Muchtaridi. M, Nadia. A.P, Tianan. M and Ida.M. 2017. Validation Analysis Methods of α -Mangostin, γ -Mangostin and Gartanin Mixture in Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Fruit Rind Extract from West Java with HPLC. *J App Pharm Sci.* 7(10) 125-130
- Nelli. G. B, Anand. S. K and Eswar. K.K. 2013. Antidiabetic effect of α -mangostin and its protective role in sexual dysfunction of streptozotocin induced diabetic male rats. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 59: 319–328
- Orozco. F.G and Failla. M.L. 2013. Biological Activities and Bioavailability of Mangosteen Xanthenes: A Critical Review of the Current Evidence. *Nutrients*. 5, 3163-3183
- Petiwala. S.M, Gongbo. L, Atulkumar. R, Anoop. K, Ravinder. K. G, Seema. S and Jeremy. J.J. 2014. Pharmacokinetic Characterization of Mangosteen (*Garcinia mangostana*) Fruit Extract Standardized to α -mangostin in C57BL/6 Mice. *Nutrition Research*. 34. 336-345
- Ramaiya. A, Gongbo Li, Sakina M, Petiwala and Jeremy J. J. 2012, Single Dose Oral Pharmacokinetic Profile of α -mangostin in Mice. *Current Drug Targets*. 13;1698-1704
- Sanugul, K., Akao, T., Li, Y., Kakiuchi, N., Nakamura, N., & Hattori, M. 2005. Isolation of a human intestinal bacterium that transforms mangiferin to norathyriol and inducibility of the enzyme that cleaves a C-glucosyl bond. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(9), 1672–1678
- Sanchez, G. M., Re, L., Giuliani, A., Nunez-Selles, A. J., Davison, G. P., & LeonFernandez, O. S. (2000). Protective effects of *Mangifera indica* L. extract, mangiferin and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice. *Pharmacological Research*, 42(6), 565–573.
- Shan. T, Ma.Q, Guo.K, Liu.J, Li.W, Wang.F and wu.E. 2011. Xanthenes from Mangosteen Extracts as Natural Chemopreventive Agents: Potential Anticancer Drugs. *Curr Mol Med.* 11(8): 666–677.
- Shoji. K, Tsubaki. M, Yamzoe. Y, Satou.T and Itoh.Y. 2011. Mangiferin induces apoptosis by suppressing Bcl-xL and XIAP expressions and nuclear entry of NF-kB in HL-60cells. *Arch Pharm Res.* 34; 469-475
- Sriyatep. T, Ittipi. S, Wisanu.M, Acharavadee. R, Thunwadee.R, Raymond. J.A and Surat. L. 2015. Bioactive Prenylated Xanthenes from the Young Fruits and Flowers of *Garcinia cowa* J. Nat. Prod. 2015, 78, 2, 265-271
- Suzy. S.A , Herawati. M, Dewi. W and Supratman. U. 2018. Antibacterial Activity of Prenylated Xanthenes from Pericarp of *Garcinia mangostana* against Persistent Dental Infection Microorganism *Enterococcus faecalis*. *Research Journal of Chemistry and Environment*. 22 (2) 184-188
- Syamsudin, Faizatun and Lestari. R. 2010. HPLC Analysis Mangostin After Orally Administration in Rats. *Asian Journal of Chemistry*. 22 (9) 6729-6733
- Talamond. P, Laurence. M, Annick. G, Alexandre. D.K, Serge. H, Alain. F and Claudine. C. 2008. First report on mangiferin (C-glucosyl-xanthone) isolated from leaves of a wild coffee plant, *Coffea pseudozanguebariae* (Rubiaceae). *Acta Bot. Gallica*, 155 (4), 513-519.
- Tewtrakul. S, Wattanapiromsakul. C, and Mahabusarakam. W. 2009. Effects of compounds from *Garcinia mangostana* on inflammatory mediators in RAW264. 7 macrophage cells. *J. Ethnopharmacol.* 121, 379-382.
- Thelingwani. R and Masimirembwa. C. 2014. Evaluation of Herbal Medicines: Value Addition to Traditional Medicines Through Metabolism, Pharmacokinetic and Safety Studies. *Curr Drug Metab.* 2014;15(10):942-52.

- Tizziani. I, Marcos.P, Dalila. V, Fabiana. C.M, Ana. P.R, Daiane.F.M, Moacir. G.P, Gustavo. A. M and Ines.M.C.B. 2018. A new xanthone as a chemical marker of four *Polygala* species (Polygalaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*. 78, 46-48
- Trinh. T.D.B, Quach, Bui. T.T.T, Bui. D.N, Stärk. D, Nguyen. L.H.D and Jäger. A.K 2017, 'Xanthones from the twigs of *Garcinia oblongifolia* and their antidiabetic activity', *Fitoterapia*, vol. 118, pp. 126-131.
- Victor. K, Louis. P.S, Judith. L.N,O, Hugues. F, Benjamin. W and Thomas. E. 2014. Cytotoxicity and modes of action of three naturally occurring xanthones (8-hydroxycudraxanthone G, morisignin I and cudraxanthone I) against sensitive and multidrug-resistant cancer cell lines. *Phytomedicine*. 21:315-322.
- Wahyuni F.S, Khozirah. S, Johnson S, Nordin H.L, Dachriyanus. 2015. Cytotoxic xanthones from the stem bark of *Garcinia cowa* Roxb. *Journal of chemical of Pharmaceutical Research*. 7(1) 227-236
- Wang. R.R, Gao. Y.D, Ma. C.H, Zhang. X.J and Huang. C.G. 2011. Mangiferin an anti-HIV-1 agent targeting protease and effective against resistant strains. *Molecules*. 16; 4264-4277
- Wang. Z, Qiong. W, Ying. Y, Chunjuan. Y, Hai. J, Qihong. W, Bingyou. Y and Haixue. K. 2015. Determination and Pharmacokinetic Study of four xanthones in rat plasma after oral administration of *Gentianaella acuta* extract by UHPLC-ESI-MS/MS. *Journal of Ethnopharmacology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.023>
- Yoo. H, Ku. S.K, Lee. W, Kwak. S, Baek. Y.D, Min. B.W, Jeong. G.S, Bae. J.S. 2014. Antiplatelet, anticoagulant, and profibrinolytic activities of cudratricusxanthone A. *Arch Pharm Res*. 37(8):1069-78.
- Zhao. Y, Guosheng. T, Qiang. T, Jing. Z, Yingying. H, Enbo. C, Shuangli. L, Daihong.L, Lianxue. Z and Shijie. W. 2018 A Method of Effectively Improved a-Mangostin Bioavailability. *J Drug Metab Pharmacokinet*. 41(5) 605-613
- Zhengxiang. X, Hong. Z, Danqing. X, Yuanzhi. L, Wenwei. F, Hongsheng. T, Peng. C, Ling. Y and Hongxi. X. 2015. Xanthones from the leaves of *Garcinia cowa* induce cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in cancer cells. *Molecules*. 20:11387-11399