

Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) sebagai Alternatif Pelindung Memori

Anggraeni Janar Wulan

Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Buah manggis (*Garcinia mangostana Linn.*) atau dikenal sebagai “the queen of fruits” banyak dibudidayakan di wilayah Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Myanmar, Sri Lanka, Philippines, dan Thailand. Di Indonesia, jumlah produksi buah manggis selalu mengalami kenaikan. Buah ini merupakan salah satu tanaman yang banyak digunakan dalam memperbaiki gangguan memori maupun disfungsi kognitif karena memiliki khasiat sebagai neuroprotektor. Kulit buah manggis memiliki kandungan antioksidan paling banyak berupa senyawa *xanthone*. Senyawa tersebut ditemukan memiliki kandungan mencapai 27 kali lebih banyak daripada kandungan pada daging buah. Ekstrak manggis mampu melindungi fungsi memori dengan cara menurunkan jumlah *reactive oksigen species* (ROS) berupa radikal hidroksil (OH^\cdot), radikal superoksida (O_2^\cdot), hidrogen peroksida (H_2O_2), nitrit oksida (NO^\cdot), dan peroksinitrit (OONO^\cdot), meningkatkan kapasitas antioksidan seperti glutathione (GSH), mencegah apoptosis dengan cara menurunkan aktivitas *caspase-3* dan meningkatkan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada kultur *hippocampus*. Mekanisme yang lain dicapai dengan menekan aktivitas *acetylcholinesterase* (AChE) sehingga kadar Asetilkolin diharapkan tetap tinggi dalam otak dan meningkatkan ekspresi protein *karyopherin β 1* (KPNB1). Belum ditemukan adanya toksisitas pada penggunaan ekstrak manggis dengan dosis tinggi 500 mg/kgBB/hari dengan jangka waktu pemakaian kronik selama 6 bulan. Simpulan, ekstrak kulit manggis mampu melindungi fungsi memori melalui penurunan kadar oksidan dalam otak, mencegah terjadinya kematian sel, dan melindungi fungsi sel-sel saraf atau neuroprotektif.

Keywords: apoptosis, stres oksidatif, neuroprotektor

Mangosteen fruits (*Garcinia mangostana L.*) as Memory Protector

Abstrak

Fruits Mangosteen (*Garcinia mangostana Linn.*) known as “the queen of fruits” is widely cultivated in Southeast Asia such as Indonesia, Malaysia, Myanmar, Sri Lanka, Philippines, and Thailand. In Indonesia, the number of mangosteen fruit production has increased. This fruit is a plant that is widely used to improve memory impairment and cognitive dysfunction due to have efficacy as a neuroprotective. The skin of the mangosteen fruit contains the most antioxidants such as xanthone compounds. The compound was found to contain 27 times more reach than the content of the fruit flesh. Mangosteen extract was able to protect memory function by lowering the amount of reactive oxygen species (ROS) such as hydroxyl radical (OH^\cdot), superoxide radical (O_2^\cdot), hydrogen peroxide (H_2O_2), nitric oxide (NO^\cdot), and peroxy nitrite (OONO^\cdot), increasing the capacity of antioxidants such as glutathione (GSH), prevent apoptosis by lowering the activity of caspase 3, and increase Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus culture. Another mechanism is achieved by suppressing the activity of acetylcholinesterase (AChE) that are expected to remain high acetylcholine levels in the brain and increases the protein expression karyopherin β 1 (KPNB1). There have been no toxicity to the use of mangosteen extract with high doses of 500 mg / kg / day with chronic use over a period of 6 months. Conclusion, mangosteen peel extract can protect memory function through a reduction in oxidant levels in the brain, prevent cell death, and protect the function of nerve cells or neuroprotective.

Korespondensi: dr. Anggraeni Janar Wulan, M.Sc. alamat Jln. Soemantri Brodjonegoro No. 1 | HP 08122517453 e-mail: ajwulan@gmail.com

Pendahuluan

Buah manggis (*Garcinia mangostana Linn.*) atau biasa disebut “the queen of fruits” merupakan salah satu buah anggota famili *Guttiferae*. Tanaman buah ini banyak dibudidayakan di negara-negara Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Sri Lanka, Philippines, Myanmar dan Thailand.¹⁻³

Produksi buah manggis di Indonesia dilaporkan selalu mengalami kenaikan sejak tahun 2006. Produksi buah manggis pada tahun 2006 sebanyak 72.634 ton, meningkat menjadi 105.558 ton pada tahun 2009 dan terakhir pada tahun 2010 meningkat menjadi 106.558 ton.^{4,5}

Menurut data dari Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2010 yang dikutip dalam sebuah penelitian disebutkan bahwa buah manggis yang biasa dikonsumsi hanya 20–30 persen sedangkan sisanya berupa kulit. Terhitung sebanyak 59–67 ribu ton kulit manggis terbuang pada tahun 2010.⁶

Buah ini banyak digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk pengobatan diare, nyeri abdomen, infeksi maupun ulser kronik. Hal ini disebabkan karena manggis mengandung berbagai zat yang berfungsi sebagai anti inflamasi, antioksidan, anti kanker, anti bakteri, dan juga memiliki aktivitas sebagai neuroprotektor.^{2-4,7}

Memori adalah proses penyimpanan pengetahuan yang telah didapatkan untuk dapat dipanggil kembali (*recall*). Proses pembentukan memori terdiri atas tahap *encoding* atau memasukkan informasi ke dalam sistem saraf diikuti dengan *storage* atau penyimpanan informasi ke dalam otak menjadi memori, dan *retrieval* atau pemanggilan kembali informasi yang telah disimpan.⁸⁻¹⁰

Memori dibagi menjadi memori eksplisit (memori deklaratif atau verbal) dan memori implisit (memori non deklaratif atau prosedural). Memori deklaratif dapat diekspresikan dengan bahasa dan dibedakan menjadi memori episodik dan semantik (faktual). Memori semantik meliputi memori tentang suatu fakta, pengetahuan mengenai kata, objek, dan konsep. Memori episodik mencakup identifikasi terhadap suatu kejadian secara lengkap meliputi seperti apa, di mana dan kapan berlangsungnya, dan pengalaman pribadi. Memori non deklaratif melibatkan keterampilan, perilaku, kebiasaan, diperoleh dan diungkap kembali diluar kesadaran.^{8,10}

Dewasa ini penelitian yang menggali berbagai manfaat tanaman tradisional atau herbal terhadap kesehatan tubuh manusia khususnya memori dan fungsi saraf banyak dilakukan. Tanaman yang sudah banyak diteliti antara lain pegagan, teh hijau, bawang putih, dan kunyit atau curcumin.¹¹⁻¹⁴ Penggunaan manggis dalam pengobatan berbagai kelainan saraf khususnya defisit memori dalam penyakit alzheimer, parkinson, dan amyotrophic lateral sclerosis sudah banyak diteliti namun mekanisme perlindungan terhadap fungsi saraf khususnya memori belum banyak diketahui.

Isi

Pengukuran terhadap kandungan buah manggis menunjukkan bahwa di dalam 100 gram buah manggis mengandung air sebanyak 80,2–84,9%, kalori 60–63, protein 0,5–0,6 gram, lemak 0,1–0,6 gram, karbohidrat 14,3–15,6 gram, serat 5–5,1 gram, kalsium 0,01–8 mg, fosfor 0,02–12 mg, besi 0,2–12 mg, vitamin B1, B2, dan B3 sebanyak 0,03 mg, dan vitamin C 4,2 mg.⁴

Antioksidan pada manggis paling banyak ditemukan di bagian kulit. Hampir 50 jenis antioksidan dapat ditemukan pada kulit manggis antara lain *xanthone*, *α-mangostin*, *γ-mangostin*, *pectin*, *tannin*, *catechin*, resin, zat pewarna, dan getah yang warnanya kuning.^{7,15}

Senyawa *mangostins* –a adalah senyawa yang pertama kali ditemukan. Selain pada kulit, *xanthone* dapat juga diisolasi dari daun, pohon, dan buah manggis. Jenis *xanthone* yang sudah diketahui antara lain a-, b-, and c-*mangostins*, *garcinone E*, *8-deoxygartanin*, *gartanin*, *xanthen-6*, *garcinone A*, B C, D dan E, BR-*xanthone A* dan B, *mangostanol*, *euxanthone*, *garcimangosones A*, B, C dan D, *tovophyllin A* dan B, *mangostenone A* dan B, *2-isoprenyl-1,7-dihydroxy-3-methoxyxanthone*, *compound 7* and *mangostanine*, *8-hydroxycudraxanthone G*, *mangostinone*, *esmeatxanthone A*, *caloxanthone A*, *macluraxanthone*, dan *1,7-dihydroxyxanthone*.²

Senyawa *xanthone* memiliki kemampuan antioksidan yang paling tinggi. Uji kapasitas antioksidan dengan menggunakan metode *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP) menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis kuning (*G. tinctoria*) memiliki kapasitas antioksidan tertinggi hingga hampir mencapai 30%. Pada pengujian kadar fenol didapatkan kandungan fenol kulit manggis mencapai 474,53/100 mL sedangkan pada ekstrak buah manggis hanya didapatkan kandungan fenol sebesar 6,54 mg/mL.¹⁵ Kulit buah manggis memiliki nilai *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC) sebesar 17.000–20.000 setiap 100 gram buahnya.^{1,4,15,16}

Senyawa *xanthone* merupakan senyawa organik atau kimia alami sebagai turunan dari *difenil-γ-pyron*. *Xanthone* merupakan senyawa polar yang digolongkan dalam senyawa jenis fenol atau *polyphenolic* dengan rumus molekul C₁₃H₈O₂ dan massa molar sebesar 196,19.

Bioavailabilitas optimal senyawa *xanthone* sangat tergantung dengan garam empedu dan kilomikron. Hasil metabolisme *xanthone* juga akan ditranspot ulang melewati membran apikal menuju lumen usus. Dilaporkan bahwa pemberian senyawa *α-xanthenes* atau *α-MG* secara intravena dengan dosis 2 mg/kg pada tikus dilaporkan mengalami eliminasi yang lambat dari darah dan akan didistribusikan ke jaringan tubuh dengan konsentrasi maksimal 17.9 µg/mL. Pada pemberian oral senyawa *α-MG* dengan dosis 20 mg/kg yang dilarutkan dengan aquades yang mengandung etanol 2% dan larutan *tween* 2% diperkirakan bioavailabilitas hanya 0,4%. Dengan dosis yang lebih besar hingga 40 mg/kg yang dilarutkan dengan minyak jagung didapatkan konsentrasi plasma maksimal adalah 4.8 µg/mL yang

dicapai dalam 63 menit. Sedangkan pemberian senyawa α -MG pada mencit C57BL/6 secara peroral dengan dosis 100 mg/kg dalam bentuk suspensi didapatkan konsentrasi plasma maksimal adalah 1,38 μ mol/L yang dicapai selama 30 menit. Pada manusia, didapatkan konsentrasi plasma maksimal dari α -MG tercapai dalam 1 jam dengan kadar 3.12 ± 1.47 ng/mL.¹⁶

Proses ekstraksi kulit buah manggis yang terbaik dilakukan dengan metode pengeringan dengan menggunakan udara panas. Proses pengeringan bahan dalam pembuatan ekstrak memberikan pengaruh terhadap kadar antioksidan yang didapatkan karena adanya proses degradasi terhadap senyawa *xanthone* seperti mangostin-a dan 8-*desoxygartanin*. Metode pengeringan terbaik yang memberikan hasil antioksidan terbaik adalah dengan menggunakan metode udara panas dan penguapan panas dengan tekanan rendah pada suhu 75°C. Hal ini disebabkan karena metode pengeringan menggunakan waktu dan suhu pengeringan yang sesuai sehingga mampu meminimalisir terjadinya degradasi *xanthone*.

Namun berbeda dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa jenis pelarut yang dapat digunakan adalah pelarut metanol murni dengan suhu 35°C. Hal ini disebabkan karena kulit manggis lebih mudah larut di dalam metanol. Peningkatan suhu dari 35°C menjadi 45°C tidak menunjukkan kecenderungan kenaikan ataupun penurunan nilai efektifitasnya. Namun pada suhu sekitar 60–70°C, didapatkan zat antioksidan mulai rusak atau bahkan terdegradasi.⁴

Pemberian ekstrak kulit manggis dibuktikan mampu memperbaiki fungsi memori. Penelitian Nontamart *et al.* (2013)¹⁷ membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 500, 1000, dan 2000 mg/KgBB pada tikus mampu memperbaiki fungsi memori dalam sebuah uji *Morris Water Maze* (MWM). Phyu dan Tangpong (2014)¹⁸ dalam penelitiannya membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dengan dosis 100 dan 200 mg/kgBB mampu meningkatkan kemampuan memori yang ditandai dengan penurunan waktu latensi uji MWM pada mencit yang dipaparkan dengan timbal. Pemberian diet reguler yang ditambahkan ekstrak kulit manggis dengan dosis 5000 ppm selama 8 bulan mampu meningkatkan

kemampuan memori dan memperbaiki disfungsi kognitif pada hewan model alzheimer.¹⁹

Penggunaan ekstrak buah manggis secara *in vivo* dosis 100 mg/kgBB selama 14 hari pada mencit yang diinduksi dengan *hydrogen peroxide* (H₂O₂) dan *polychlorinated biphenyls* (PCBs) terbukti mampu memperbaiki fungsi memori yang diukur dengan menggunakan uji MWM dan *avoidance test*. Efek perlindungan ini menunjukkan efek *dose dependent*. Dosis 50 mg/kgBB belum menunjukkan efek pada uji MWM.²⁰

Mekanisme yang ditunjukkan oleh ekstrak kulit manggis untuk melindungi fungsi fisiologis sel maupun tubuh khususnya memori dibuktikan oleh berbagai penelitian. Mekanisme pertama disebabkan karena manggis memiliki kapasitas antioksidan. Senyawa *xanthone*, *tannin*, *flavonoid* dan *anthocyanins* mampu memperbaiki kerusakan oksidatif yang disebabkan karena radikal bebas seperti *ferrous sulfate*, *quinolinate*, dan senyawa toksin pada mitokondria (3-*nitropropionate*).¹⁷

Kemampuan antioksidan ekstrak kulit manggis ini terlihat dari kemampuannya untuk meningkatkan kadar glutation (GSH), menurunkan kadar interleukin 6 (IL-6) serum dan menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada jaringan otak dan darah serta mampu menurunkan jumlah *reactive oksigen species* (ROS) yang terbentuk pada proses stres oksidatif.^{3,20}

Aktivitas antioksidan dari senyawa *mangosten* pada ekstrak kulit manggis berbanding lurus dengan kandungan kadar *phenol*. Hal ini disebabkan karena senyawa *phenol* dalam *a-mangostin* mampu mengeliminasi radikal-radikal bebas dalam tubuh seperti gugus atau radikal hidroksil (OH⁻), radikal superoksida (O₂⁻), hidrogen peroksida (H₂O₂), nitrit oksida (NO⁻), dan peroksinitrit (OONO⁻). Dalam sebuah studi disebutkan juga bahwa senyawa α -mangostin dengan konsentrasi 6 mM dan 12 mM mampu mengeliminasi senyawa toksin pada mitokondria berupa 3-*nitropropionic acid* (3-NP) pada kultur sel granular *serebellum*. Dengan adanya penurunan radikal bebas maka proses kerusakan sel khususnya pada mitokondria, membran sel, dan DNA dapat dicegah sehingga kematian sel tidak terjadi.^{3, 18,20}

Mekanisme perlindungan ekstrak kulit manggis terhadap memori dapat terjadi karena kemampuannya menurunkan kematian sel-sel neuron. Penurunan ini terjadi melalui upregulasi *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) pada kultur sel *hippocampus*.¹⁹ *Brain Derived Neurotrophic Factor* merupakan faktor penting untuk menjaga viabilitas sel-sel neuron, meningkatkan plastisitas neuron, serta menjaga memori dan kemampuan belajar. Studi *in vitro* membuktikan bahwa pemberian ekstrak manggis dengan dosis 200 µg/ml dapat menurunkan kematian sel dengan cara menurunkan aktivitas *caspase-3* sebagai sebuah protein eksekutor apoptosis pada kultur sel yang diberikan paparan H₂O₂ dengan dosis 150 dan 300 µM.²⁰

Dalam studi lain oleh Sattayasai *et al* (2013)²⁰ disebutkan bahwa pemberian ekstrak manggis dengan konsentrasi 200-800 µg/ml mampu menekan aktivitas *acetylcholinesterase* (AChE) sehingga kadar asetilkolin diharapkan tetap tinggi dalam otak sehingga dapat meningkatkan memori. Berbeda dengan hasil penelitian Phyu dan Tangpong (2014)¹⁸ yang menunjukkan hasil yang berbeda. Disebutkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis justru menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah neurotransmitter AChE pada jaringan otak dan darah. *Acetylcholinesterase* atau *acetylhydrolyase* adalah suatu enzim protease yang akan menghidrolisis neurotransmitter *acetylcholin* pada *neuromuscular junctions* dan sinaps kolinerjik pada otak dan berfungsi dalam proses kognitif.

Efek pemberian ekstrak manggis yang diukur dengan analisa *western blot* menunjukkan adanya peningkatan jumlah ekspresi protein *karyopherin β1* (KPNB1) pada otak mencit yang diinduksi dengan skopolamin. *Karyopherin β1* merupakan sebuah protein pengangkut yang terikat pada protein-protein sitoplasma yang mengandung *nuclear localizing signals* (NLS). Protein ini bersama dengan protein *karyopherin α2* (KPNA2) akan menempel pada kompleks *nuclear pore* dan bertranslokasi ke dalam nukleus. Jadi, protein KPNB1 dapat ditemukan di dalam nukleus, membran nuklear dan sitoplasma.²⁰

Berdasarkan keanekaragaman dosis yang sangat bervariasi dan metode penelitian, diujicobakan penggunaan ekstrak manggis dengan dosis 50 hingga 500 mg/kgBB selama 84 hari dan dibuktikan tidak ada tanda-tanda toksisitas pada mencit. Pada penggunaan kronik dengan dosis 500 mg/kgBB/hari selama 6 bulan menunjukkan bahwa tidak ada perubahan perilaku, parameter pada pemeriksaan darah, dan manifestasi klinik.

Ringkasan

Buah manggis memiliki kandungan antioksidan *xanthone*, *α-mangostin*, *γ-mangostin*, *pectin*, *tannin*, *catechin*, resin, zat pewarna, dan getah yang warnanya kuning. Kandungan antioksidan paling tinggi terdapat dalam senyawa *xanthone* pada kulit manggis. Kandungan antioksidan dalam kulit mencapai 27 kali lebih banyak daripada kandungan pada daging buahnya. Bioavailabilitas optimal senyawa *xanthone* dipengaruhi oleh dosis dan rute pemberian yang digunakan. Proses ekstraksi yang terbaik adalah menggunakan metode udara panas dan penguapan panas dengan tekanan rendah pada suhu 75°C karena proses degradasi *xanthone* dapat dicegah.

Efek perlindungan ekstrak kulit manggis terhadap memori dicapai dengan variasi dosis mulai dari dosis 100 dan 200 mg/kgBB pada mencit, dosis 500, 1000, dan 2000 mg/KgBB pada tikus, dan juga dengan dosis 5000 ppm selama 8 bulan. Mekanisme pertama disebabkan karena manggis memiliki kapasitas antioksidan sehingga mampu meningkatkan kadar GSH, menurunkan IL-6 serum dan menurunkan kadar MDA pada jaringan otak dan darah serta menurunkan jumlah ROS seperti radikal OH⁻, O₂⁻, H₂O₂, NO⁻, dan OONO⁻. Mekanisme kedua dicapai dengan cara menurunkan kematian sel-sel neuron melalui peningkatan BDNF dan menurunkan aktivitas *caspase-3*. Mekanisme ketiga didapatkan melalui kemampuannya untuk menekan aktivitas AChE dalam otak sehingga dapat meningkatkan memori. Perlindungan terhadap sel neuron dapat dicapai dengan cara meningkatkan jumlah ekspresi protein KPNB1 pada otak.

Belum ditemukan dosis yang toksik hingga penggunaan dosis 500 mg/kgBB selama 84 hari.

Simpulan

Ekstrak kulit manggis mampu melindungi fungsi memori melalui penurunan kadar oksidan dalam otak, mencegah terjadinya kematian sel dan melindungi fungsi sel-sel saraf atau neuroprotektif.

Daftar Pustaka

1. Suvarnakuta P, Chaweerungrat C, Devahastin S. Effects of drying methods on assay and antioxidant activity of xanthenes in mangosteen rind. *Food Chemistry*. 2011; 125:240–7.
2. Chaverri JP, Rodríguez NC, Ibarra MO, Rojas JMP. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46:3227–39.
3. Chaverri JP, Fermína LMR, Amayaa EGN, Ibarra MO, Camposa ONM, Cuahutencosa OG, et al. ROS scavenging capacity and neuroprotective effect of a-mangostin against 3-nitropropionic acid in cerebellar granule neurons. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2009; 61:491–501.
4. Miryanti YIPA, Sapei LS, Budiono K, Indra S. Ekstraksi antioksidan dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Bandung: Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Katolik Parahyangan; 2011.
5. Qosim WA. Pengembangan buah manggis sebagai komoditas ekspor Indonesia. *Jurnal Kultivasi*. 2013; 12(1):40–5.
6. Dyahnugra AA, Widjanarko SB. Pemberian ekstrak bubuk simplisia kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan kondisi hiperglikemik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2015; 3(1):113–23.
7. Palakawong C, Sophanodora P, Pisuchpen S, Phongpaichit S. Antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts from mangosteen (*G. mangostana* L.) parts and some essential oils. *International Food Research Journal*. 2010; 17:583–9.
8. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. Principles of neural science. Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill; 2000.
9. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2012.
10. Stickgold R, Walker MP. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep. *TRENDS in Neurosciences*. 2005; 28(8):408–15.
11. Wulan AJ, Wasita B, Wiyono N. The effect of ethanolic extract of *Centella asiatica* (L) urban administration towards the thickness of pyramidal layer in the ca1 region of hippocampus of sprague dawley rats after chronic restrain stress. *Juke Unila*. 2014; 4(8): 202–7.
12. Mandel S, Reznichenko L, Amit T, Youdim MBH. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate protects rat PC12 cells from apoptosis induced by serum withdrawal. *Neurotoxicity Res*. 2003; 5(6):419–24.
13. Borek C. Garlic reduces dementia and heart-disease risk. *J Nutr*. 2006; 136:810S–812S.
14. Amin ANM, Abdollahifar, Doust SK, Golshan RA, Rashidabadi AR. Protective effects of curcumin and sertraline on the behavioral changes in chronic variable stress-induced rats. *Exp Neurobiol*. 2013; 22(2):96–106.
15. Arazo M, Bello A, Rastrelli L, Montelie M, Delgado L, Panfet C. Antioxidant properties of pulp and peel of yellow mangosteen fruits. *J Food Agric*. 2011; 23(6):517–24.
16. Gutierrez-Orozco F, Failla ML. Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthenes: a critical review of the current evidence. *Nutrients*. 2013; 5:3163–83.
17. Nontamart N, Tongjaroenbuangam W, Srisawati R. The memory enhancing effects of the extract from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) in healthy adult male rats. *International Conference on Food and Agricultural Sciences*. 2013; 55(22):117–21
18. Phyu Mp, Tangpong J. Neuroprotective effects of xanthone derivative of *Garcinia mangostana* against lead-induced acetylcholinesterase dysfunction and cognitive impairment. *Food and Chemical Toxicology*. 2014; 70:151–6.

19. Huang HJ, Chen WL, Hsieh RH, Li HMH. Multifunctional effects of mangosteen pericarp on cognition in C57BL/6J and triple transgenic alzheimer's mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014; 2014:1–18.
20. Sattayasai J, Chaonapan P, Arkaravichie T, Soi-ampornkul R, Junnu S, Charoensilp P, et al. Protective effects of mangosteen extract on H₂O₂-induced cytotoxicity in SK-N-SH cells and scopolamine-induced memory impairment in mice. *PLOS ONE*. 2013; 8(12):1–13.