

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) merupakan kumpulan beberapa gejala penyakit yang muncul saat seseorang terinfeksi virus *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*. Penyakit ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1981 di Amerika Serikat, kemudian menyebar dengan cepat ke Eropa dan pada belahan dunia yang lain. Selama kurun waktu kurang dari 10 tahun, HIV mulai menyebar ke hampir semua negara didunia sehingga dianggap sebagai pandemi baru. Hal yang terjadi di negara berkembang seperti Indonesia, dampak HIV telah menyebabkan kenaikan luar biasa pada angka kesakitan dan kematian diantara penduduk usia produktif, oleh karena itu dampak ini berpengaruh pada pembangunan sosial ekonomi yang berakibat usia harapan hidup berkurang.¹

Laporan Kasus HIV-AIDS di Indonesia sampai dengan Desember 2013, tertanggal 14 Februari 2014 jumlah kumulatif penderita HIV berjumlah 127.416 penderita, sedangkan penderita AIDS berjumlah 523.448 penderita. Jika dilihat berdasarkan jumlah kumulatif, pulau Papua menempati jumlah tertinggi penderita HIV di Indonesia. Urutan kedua adalah Provinsi Jawa Timur, kemudian DKI Jakarta, dan disusul oleh Provinsi Jawa Barat. Berdasarkan urutan tersebut, Provinsi Jawa Barat menempati urutan ke empat tertinggi. Jumlah kumulatif kasus HIV untuk Provinsi Jawa Barat sendiri, berjumlah 9.340 penderita, sedangkan jumlah penderita AIDS berjumlah 4131 penderita.^{2,3}

Jenis retrovirus ini mengubah asam ribonukleat (RNA) menjadi asam deoksiribonukleat (DNA) setelah berhasil masuk ke dalam sel penjamu. Materi genetik virus dimasukkan ke dalam DNA sel yang terinfeksi. Target utamanya adalah sel yang mempunyai reseptor sel T CD4, sebelumnya virus HIV yang masuk, ditangkap oleh makrofag, sel NK, maka fragmen virus HIV dibawa sebagai antigen ke kelenjar getah bening (KGB).⁴

Sebuah studi baru menunjukkan untuk pertama kalinya bahwa sel NK merupakan bagian dari lini pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi, yang berperan penting dalam kontribusi terhadap kekebalan infeksi HIV. Studi ini juga melaporkan bahwa jenis HIV yang menginfeksi individu dengan molekul reseptor khusus pada sel NK, memiliki bentuk varian protein utama, yang menunjukkan bahwa virus telah bermutasi untuk menghindari aktivasi sel NK, karena sel NK mampu mengikat dan membunuh sel yang terinfeksi dengan melepaskan protein yang dapat merusak target.⁴ Sel NK mampu melakukan apoptosis pada sel yang terlanjur terinfeksi oleh virus HIV. Sel NK membunuh sel yang terinfeksi virus melalui mekanisme *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity (ADCC)*.⁴

Penelitian terbaru menyatakan, bahwa pentingnya perlindungan sel imun *innate* pada patogenesis HIV telah ditunjukkan oleh peran penahanan replikasi virus oleh sel.⁵ Hasil penelitian menunjukkan bahwa presentase sel NK lebih tinggi secara signifikan pada darah dengan level replikasi virus yang lebih rendah. Sementara, penurunan sel NK secara signifikan mengurangi aktivitas antibodi antivirus sebanyak 10^3 . Penelitian ini, menggunakan sampel darah peripheral untuk melihat efek aktivitas virus HIV pada antibodi.⁵

Sel NK merupakan produk dari progenitor limfoid. Sel NK membunuh sel yang terinfeksi oleh berbagai jenis virus dan merupakan efektor imunitas penting terhadap infeksi dini virus, sebelum respon imun spesifik bekerja. Sel NK mempunyai fungsi sebagai respon imun awal, seperti menghambat replikasi virus, mengontrol tumor, mengaktifkan makrofag dan meningkatkan aktivitas *Histocompatibility Complex (MHC) class I* dan *II*. Penelitian lain menunjukkan, bahwa pada manusia yang terinfeksi HIV, akan timbul penekanan oleh virus HIV terhadap sel CD8⁺.⁶³ Secara *in vivo* terlihat bahwa saat terjadi replikasi virus, virus melakukan penghindaran terhadap mutasi virus oleh *MHC class-I* dengan terjadinya epitope pada daerah yang terbatas pada awal infeksi HIV.⁶ Ketika virus berhasil mengubah reseptor pada permukaan sel dengan menurunkan ekspresi MHC sehingga sel terinfeksi tidak dikenal oleh CD8, sel NK justru akan mengidentifikasi ketidaknormalan ini dan memusnahkan sel terinfeksi.⁷ Sel NK mengenal sel terinfeksi yang tidak mengekspresikan MHC-I, karena untuk membunuh virus, sel NK tidak memerlukan bantuan molekul MHC-I.⁸

Sel NK juga memproduksi sitokin IFN- γ yang dapat merangsang sel dendritik yang merupakan sel koordinator imunitas non spesifik dan spesifik.⁹ Infeksi virus disertai produk RNA seperti infeksi HIV, dapat merangsang sel terinfeksi untuk sekresi IFN- γ , melalui ikatan dengan TLR. IFN- γ berfungsi untuk mencegah replikasi virus dalam sel terinfeksi dan sel sekitarnya yang menginduksi lingkungan anti-viral. IFN- γ mempunyai pengaruh penting pada regulasi perkembangan Th. IFN- γ meningkatkan diferensiasi sel T CD4 naif ke subset Th1. Selain itu, IFN- γ yang diproduksi sel NK ini, mempunyai *feedback*

positif terhadap sel NK sendiri, dimana sel NK dapat menjadi lebih aktif pada fungsinya.⁸

Telah ditemukan bahwa parameter yang digunakan untuk mengukur progresivitas infeksi HIV tidak hanya *viral load* dan jumlah sel T CD4, namun kadar IFN- γ menjadi indikator untuk mengetahui progresivitas infeksi HIV.⁴ Keberadaan IFN- γ dan IL-2 secara bersama dapat menjadi indikator yang lebih baik dalam pemeriksaan imunologi pada infeksi HIV.¹⁰ Pemeriksaan ini sangat penting karena hal ini menunjukkan walau sel T CD4 masih rendah, adanya peningkatan IFN- γ dan IL-2 dapat menjadi acuan prognosa menuju perbaikan. IFN- γ dan IL-2 menjadi marker perantara yang dapat menggambarkan keadaan pasien mendatang. Sebaliknya sel T CD4 yang tinggi dengan IFN- γ dan IL-2 yang rendah menggambarkan resiko yang lebih buruk dimasa depannya.¹⁰ Hal tersebut menjadi salah satu perhatian peneliti sebagai parameter untuk mempelajari lagi terapi untuk infeksi HIV.

Terapi yang selama ini sudah diaplikasikan kepada pasien yang terinfeksi HIV adalah obat antiretroviral/ARV. Obat ARV sendiri bekerja sebagai kompetitor *enzyme reverse transcriptase* pada pembentukan DNA virus, menutup rantai enzyme sehingga pembentukan DNA virus terganggu, menghambat pembentukan kapsul virus. Mengingat obat ini memiliki keterbatasan seperti salah satunya adalah efek samping mengkonsumsi obat ARV, maka para peneliti tertantang untuk melakukan penelitian tentang pengobatan penyakit ini. Keanekaragaman tanaman di Indonesia, dapat menjadi potensi menjadi tanaman obat. Tanaman obat tersebut dapat menjadi pengobatan *adjuvant*. Peneliti ingin

menggunakan ekstrak kulit manggis sebagai antioksidan yang harapannya dapat digunakan sebagai obat komplemen, bersamaan dengan pemberian obat antiretroviral/ ARV.

Manggis merupakan tanaman buah berupa pohon yang berasal dari hutan tropis. Kulit buah manggisnya mengandung *xanthone* sebagai antioksidan yang kuat, sangat dibutuhkan dalam tubuh sebagai penyeimbang prooxidant (*reducing radicals, oxidizing radicals, carbondentered, sinar UV, metal, dll*) yang ada dilingkungan manusia. Penelitian yang dilakukan mengenai ekstrak kulit manggis oleh Planta Med. pada tahun 1996 dengan judul “*Active constituents against HIV-1 protease from Garcinia mangostana*” menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat menghambat aktivitas replikasi HIV.

Penelitian ekstrak kulit buah manggis terhadap kadar jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ pada penderita HIV belum ditemukan. Harapan dari penelitian ini, terdapat efektivitas ekstrak kulit manggis terhadap jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ , sehingga dapat meningkatkan pelayanan pengobatan serta menurunkan terjadinya imonudefisiensi pada penderita HIV.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka perumusan masalahnya adalah sebagai berikut:

Bagaimana pengaruh ekstrak kulit manggis terhadap peningkatan aktifitas jumlah sel NK dan kadar IFN- γ pada penderita HIV yang mendapatkan terapi ARV?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ pada penderita HIV dengan terapi ARV.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan jumlah sel NK dalam kelompok yang mendapatkan pemberian ekstrak kulit manggis (*Garciana mangostana*) dan mendapatkan placebo pada pasien HIV dengan terapi ARV
2. Menentukan kadar IFN- γ dalam kelompok yang mendapatkan pemberian ekstrak kulit manggis (*Garciana mangostana*) dan mendapatkan placebo pada pasien HIV dengan terapi ARV
3. Menentukan korelasi antara jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ dalam kelompok yang mendapatkan perlakuan pemberian ekstrak kulit manggis (*Garciana mangostana*) dan mendapatkan placebo pada pasien HIV dengan terapi ARV

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Klinis

Manfaat dari *Garcinia mangostana* sebagai antioksidan dapat menjadi pengobatan *adjuvant* untuk memperbaiki status kesehatan penderita HIV dengan terapi ARV, khususnya untuk jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ .

1.4.2. Manfaat Untuk Pendidikan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan tentang efektivitas *Garcinia mangostana* sebagai antioksidan terhadap sampel darah khususnya jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ , selain itu dapat memberikan kita pengetahuan tentang bagaimana mekanismenya.

1.4.3. Manfaat Untuk Penelitian

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya dalam *management* pengobatan HIV dengan terapi ARV, khususnya pada jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ .

1.5. Orisinal Penelitian

Penelitian sebelumnya mengenai pengaruh ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) telah banyak dilakukan namun belum ada yang dilakukan pada manusia dengan penderita HIV. Penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian ini dimuat dalam Tabel 1.

Tabel 01. Daftar Penelitian Yang Terkait Dengan Penelitian Ini

Penulis/Penerbit	Judul	Hasil
<p><i>Galit Alter, David Heckerman, Arne Schneidewind, Iena Fadda, Carl M. Kadie, Jonathan M. Carlson, Cesar Oniangue-Ndza, Maureen Mrtin, Bin Lin, Salim I Khakoo, Mary Carrington, Toon M. Allen, Marcus Altfeld. Nature, 2011; 476 (7358): 96 DOI: 10.1038/nature 10237 Journal of Sciencedaily</i></p>	<p><i>HIV-1 Adaptation to NK-Cell Mediated Immune Pressure.</i></p>	<p><i>A new study for the first time that natural killer (NK) cells, which are part of the body's first-line defence against infection, can contribute to the immune respon against HIV.</i></p>
<p><i>Planta Med. 1998 Mar;64(2):97-109. Vlietinck AJ, De Bruyne T, Apers S, Pieters LA. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Antwerp (UA), Belgium. Journal of hiv/aids tribe</i></p>	<p><i>Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection.</i></p>	<p><i>The investigators showed many compounds of plant origin have been identified that inhibit different stages in the replication cycle of human immunodeficiency virus (HIV). Among these compounds, the xanthone mangostin, derived from mangosteen fruit, was shown to inhibit the replication cycle of HIV</i></p>
<p><i>Planta Med. 1996 Aug;62(4):381-2. Chen SX, Wan M, Loh BN. Journal of pubmed.gov</i></p>	<p><i>Active constituents against HIV-1 protease from Garcinia mangostana.</i></p>	<p><i>The investigators found that an extract of Garcinia mangostana L., mangosteen fruit, showed potent inhibitory activity against HIV-1 protease which affects the replication of HIV.</i></p>
<p><i>Yu-Ping Tang,¹ Peng-Gao Li,² Miwako Kondo,³ Hong-Ping Ji,⁴ Yan Kou,⁴ and Boxin Ou³ 1. Department of Preventive Medicine, Yanjing Medical School; 2. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health and Family Medicine, Capital Medical University, Beijing; 3. Brunswick Laboratories (China), Suzhou, Jiangsu, China;</i></p>	<p><i>Effect of a Mangosteen Dietary Supplement on Human Immune Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i></p>	<p><i>The results indicated that the intake of an antioxidant-rich product significantly enhanced immune responses and improved the subject's self-appraisal on his or her overall health status.</i></p>

and

**3. Brunswick Laboratories,
Norton, Massachusetts, USA
*Journal of Medicinal Food***

***Planta Med.* 1996
Aug;62(4):381-2. Chen SX, Wan
M, Loh BN.
*Journal of pubmed.gov***

*Active
constituents
against HIV-1
protease from
Garcinia
mangostana.*

*The investigators found
that an extract of *Garcinia
mangostana* L.,
mangosteen fruit, showed
potent inhibitory activity
against HIV-1 protease
which affects the
replication of HIV.*

Penelitian tersebut, para peneliti sebelumnya meneliti pengaruh ekstrak kulit manggis, khususnya kandungan xanthone pada ekstrak kulit manggis yang dapat menghambat perkembangan bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* (TB), serta replikasi HIV. Sedangkan dalam penelitian ini, peneliti ingin menganalisa efektivitas ekstrak kulit manggis *mangostana pericarpium* terhadap jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ pada penderita HIV.