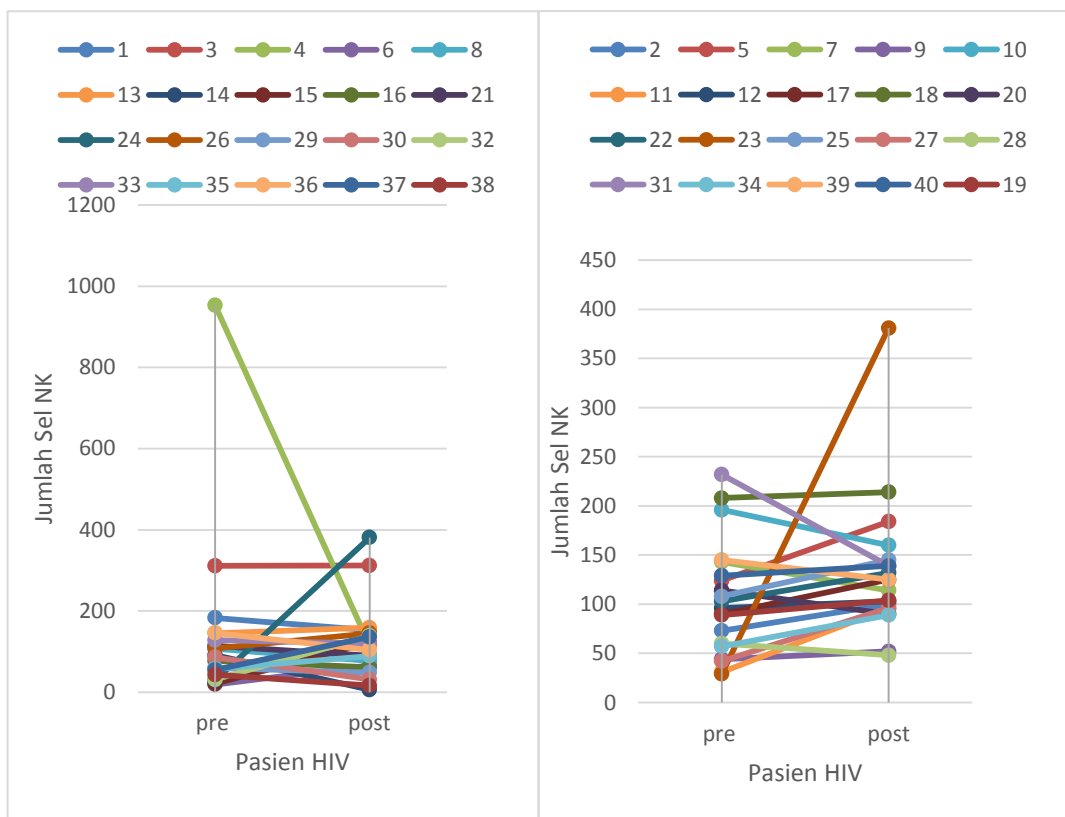


BAB VI

PEMBAHASAN

Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis Terhadap Sel NK

Hasil yang didapatkan pada pemeriksaan yang dilakukan pada sel NK, kelompok ekstrak/perlakuan mengalami penurunan dan pada kelompok kontrol mengalami kenaikan. Hal ini dapat kita lihat pada grafik berikut ini.



Grafik 09. Grafik individu jumlah sel NK kelompok perlakuan (pre dan post test)

Grafik 10. Grafik individu jumlah sel NK kelompok placebo (pre dan post test)

Grafik individu pada kelompok perlakuan tersebut menunjukkan jumlah sel NK yang turun lebih banyak yaitu 11 orang, sedangkan jumlah sel NK yang naik berjumlah 9 orang.

Nilai penurunan pada sel NK pada kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan yang signifikan, yang dibuktikan dengan hasil uji beda non parametrik *Wilcoxon Smith* dengan nilai $p = 0.911$. Grafik boxplot yang dicantumkan pada bab sebelumnya, juga menunjukkan tidak jauh berbeda dalam delta (jumlah sel NK pre test 0.81193 sel/ul kali lebih tinggi dibandingkan post test).

Sedangkan pada kelompok placebo, individu yang mengalami kenaikan jumlah sel NK lebih banyak, yakni berjumlah 14 orang dan jumlah individu yang mengalami penurunan adalah 6 orang. Jumlah sel NK pada kelompok kontrol/placebo mengalami peningkatan namun peningkatan tersebut tidak signifikan berdasarkan uji non parametrik *Wilcoxon Smith*, dengan nilai $p = 0.121$. Begitupun grafik delta yang menunjukkan delta tidak jauh berbeda (jumlah sel NK post test 1.20101 sel/ul kali lebih tinggi dibandingkan dengan post test).

Selain itu, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan placebo, baik pada pemeriksaan pretest maupun posttest. Hasil ini telah ditunjukkan pada tabel analisa *Mann Whitney* pada bab sebelumnya. Kelompok perlakuan dan kelompok placebo pada pemeriksaan pretest, memiliki delta yang tidak jauh berbeda (jumlah sel NK kelompok perlakuan 0.60732 sel/ul lebih rendah dibandingkan kelompok placebo). Sama halnya pada pemeriksaan post test, yang tidak memiliki perbedaan yang signifikan, serta delta yang tidak

jauh berbeda (jumlah sel NK kelompok perlakuan 0.74959 sel/ul lebih rendah dibandingkan kelompok placebo).

Penelitian yang menggunakan ekstrak kulit manggis ini, tidak sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Miryanti. Penelitian ini menilai efektivitas ekstrak kulit manggis terhadap sel NK, pada manusia sehat. Hasil yang didapat adalah, bahwa senyawa *xathone* mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dengan merangsang sel NK dalam tubuh.⁹

Penelitian ini mengharapkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan sel NK pada pasien HIV dengan terapi ARV. Peningkatan sel NK ini, melalui jumlah sel T CD4 yang semakin meningkat sehingga dapat lebih baik memproduksi sitokin-sitokin yang dapat membantu aktivasi dan kerja sitotoksitas sel NK. Namun, hasil jumlah sel NK pada penderita HIV ini menurun setelah 30 hari diberikan perlakuan.

Penurunan jumlah sel NK ini hampir sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Jenifer. Penelitian ini menunjukkan bahwa sel NK, memainkan peranan penting dalam kontrol replikasi virus HIV selama infeksi awal/ primary, dan fungsi sel NK lemah selama infeksi HIV kronis. Infeksi HIV dapat menurunkan presentase sel NK dan mengurangi aktivitas sitotoksik dan aktivasi sel NK.⁴⁰ Sedangkan pada penelitian ekstrak kulit manggis ini, subjek penelitian yang digunakan adalah sama, yaitu penderita yang sudah lebih dari 6 bulan terinfeksi atau dapat dikatakan penderita HIV kronis dan hasil pada penelitian ini, pemberian ekstrak kulit manggis tidak memberikan kenaikan jumlah sel NK pada penderita HIV.

Penurunan sel NK ini, dikarenakan kerusakan sel T CD4 saat infeksi HIV, sehingga produksi sitokin yang dibutuhkan sel NK untuk mengaktifasi dan mendukung kerja sitotoksi sel NK juga menurun. Salah satu contoh sitokin yang diproduksi oleh sel T CD4 dan berperan dalam aktivasi dan kerja sel NK adalah IL-2. Kemudian, akibat-akibat dari kerusakan sel T CD4 ini, salah satunya penurunan sitokin IL-2 tersebut membuat penurunan jumlah sel NK.³⁶

Sedangkan sel NK masih dibutuhkan dalam infeksi kronis HIV. Kebutuhan akan sel NK dalam infeksi kronis HIV, disebabkan karena virus HIV adalah virus yang tergolong mampu membuat sel terinfeksi tidak dapat mengekspresikan MHC, sehingga sel imun yang membutuhkan MHC untuk melakukan fungsinya seperti halnya sel CD8 tidak mampu melakukan fungsinya. Saat seperti inilah, sel NK yang berperan penting untuk melakukan sitolitik terhadap sel yang terinfeksi, karena sel NK mampu melakukan fungsinya sebagai sitolitik sel terinfeksi tanpa bantuan MHC.⁴⁰

Hasil penurunan jumlah sel NK pada penelitian ini juga hampir sebanding dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Naranbhai. Penelitian ini, dilakukan dengan cara membandingkan sekresi sel NK terhadap IFN- γ pada saat awal dan infeksi HIV lanjut. Penelitian yang didapatnya adalah tidak terdapat perubahan yang signifikan pada sekresi sel NK terhadap IFN- γ pada saat awal dan infeksi HIV lanjut. Salah satu aktivitas sel NK adalah memproduksi IFN- γ pada infeksi HIV lanjut tidak mengalami perubahan.³⁶

Hasil penelitian ini, tidak sesuai dengan harapan, karena efektivitas ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap sel NK pada kelompok

perlakuan mengalami penurunan dan kelompok placebo mengalami kenaikan, walaupun kedua kelompok ini tidak mengalami perubahan yang signifikan/tidak bermakna dalam statistik.

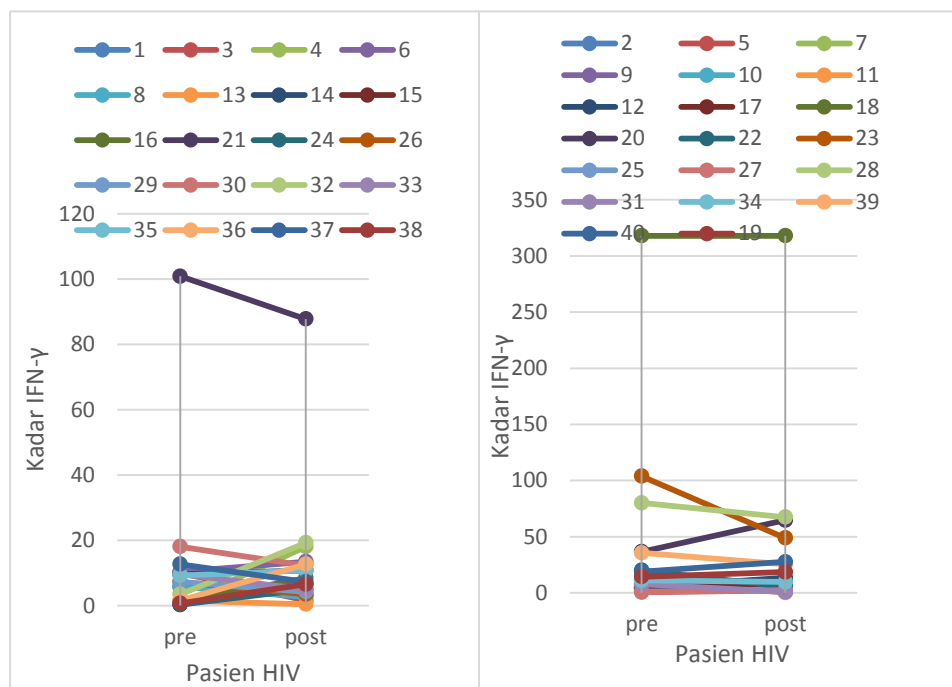
Tidak berhenti disini, penelitian ini melakukan pemeriksaan jumlah sel NK dan tidak melakukan pemeriksaan perubahan aktivitas sitotoksik sel NK. Jika dilihat dari hasil penelitian ini, serta dengan membandingkan beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh orang lain, perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk mengetahui efek ekstrak kulit manggis terhadap aktivitas sitotoksik sel NK terhadap virus HIV, yang tidak hanya cukup menunjukkan hasil jumlah sel NK. Masih dibutuhkan penelitian lanjutan dengan menilai apakah terdapat kontraindikasi antara pemberian ekstrak kulit manggis dengan antiretroviral yang menjadi terapi penderita HIV. Penelitian dilakukan dengan jangka waktu atau *longterm* yang lebih lama, serta jumlah subjek penelitian yang lebih banyak agar mendapatkan hasil yang lebih maksimal. Selain itu, dibutuhkan pemeriksaan sel imun lain yang berpengaruh pada jumlah sel NK, mengingat sel NK adalah sel imun *inate* yang telah kita ketahui bahwa banyak sekali faktor yang berpengaruh pada aktivasi dan kerja sel NK seperti sel-sel imun lain atau sitokin-sitokin, antibodi serta antigen.

Pemeriksaan dan membandingkan perubahan aktivitas sel NK juga sangat penting dalam penelitian ini, karena dengan jumlah sel NK yang menurun pada kelompok perlakuan belum diketahui apakah menghasilkan aktivitas atau kerja sel NK yang menurun pula. Penting pula dilakukan pemeriksaan aktivitas antibodi, karena berpengaruh pada jumlah sel NK.⁵ Hal ini berdasarkan hasil penelitian

yang dilakukan oleh Brown, yang menunjukkan penurunan jumlah sel NK secara signifikan mengurangi aktivitas antibodi antivirus sebanyak $10^{3.5}$

Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis Terhadap IFN- γ

Pemeriksaan yang dilakukan pada sitokin IFN- γ , menunjukkan adanya perubahan pada kedua kelompok. Hasil kadar sitokin IFN- γ pada kelompok ekstrak/perlakuan, mengalami kenaikan. Sedangkan pada kelompok kontrol/placebo mengalami penurunan. Hal ini dapat kita lihat dalam grafik berikut ini.



Grafik 11. Grafik individu kadar sitokin IFN- γ kelompok perlakuan (pre dan post test)

Grafik 12. Grafik individu kadar sitokin IFN- γ kelompok placebo (pre dan post test)

Grafik individu pada grafik pertama diberikan ekstrak kulit manggis (kelompok perlakuan), terdapat 10 penderita yang mengalami kenaikan kadar

sitokin IFN- γ . Jumlah penderita yang mengalami penurunan adalah 10 penderita. Median dari kelompok perlakuan mengalami kenaikan. Perubahan pada kelompok tersebut dibuktikan dengan uji non parametik *Wilcoxon Smith*. Perbedaan kenaikan tidak bermakna pada kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0.588$ dengan delta yang tidak jauh berbeda (kadar IFN- γ pada pemeriksaan posttest 1.05802 mol/l kali lebih tinggi dibandingkan pretest).

Jumlah individu yang mengalami kenaikan pada kelompok kontrol/placebo, 9 penderita. Jumlah yang sama dengan jumlah yang mengalami penurunan adalah 10 penderita, dan yang tetap berjumlah 1 penderita. Nilai median dari kelompok placebo saat pre test dan post test mengalami penurunan dengan hasil uji beda yang tidak signifikan ($p = 0.444$) dengan delta yang tidak jauh berbeda (kadar IFN- γ pada pemeriksaan pretest 1.16658 mol/l kali lebih tinggi dibandingkan posttest).

Hasil ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Laksono. Penelitian yang dilakukannya dengan memberikan *Phyllanthus niruri* pada penderita HIV, dan hasil yang didapat adalah kadar sitokin IFN- γ mengalami peningkatan, namun tidak signifikan/ tidak bermakna dalam statistik.³⁷

Kenaikan jumlah IFN- γ pada penelitian ini, dimungkinkan karena terdapat kandungan lain, selain *xanthone*, yaitu kandungan polifenol yang dapat meningkatkan kadar sitokin IFN- γ .³⁹ Pada penelitian sebelumnya, dinyatakan bahwa kenaikan kadar IFN- γ dikarenakan penurunan sel CD8 akibat dari mekanisme infeksi HIV.⁴⁰

Jika dilihat dari fungsi sitokin IFN- γ adalah sitokin yang berperan penting dalam eliminasi virus dalam sistem imun tubuh seseorang. Fungsi tersebut dilakukan dengan bekerja sama dengan sel NK, kerjasama ini terjadi setelah sel NK mengidektifikasi mikroba dan melakukan fungsi sitolitiknya, kemudian sel NK menghasilnya IFN- γ . Produksi sitokiin IFN- γ ini kemudian memiliki fungsi seperti merangsang makrofag menjadi aktif, fungsi lain seperti meningkatkan aktivitas sitotoksik sel NK sendiri. IFN- γ juga dapat meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan kelas II, merangsang sel T untuk berdiferensiasi serta merangsang sel B untuk meningkatkan *class switching*.^{25,27} Bahkan, pada infeksi HIV, sel T CD4 memproduksi IFN- γ dan IL-2 dalam upaya untuk menekan infeksi virus. Keberadaan IFN- γ dan IL-2 secara bersama dapat menjadi petanda kekuatan imunologi terhadap infeksi HIV.³⁴

Fungsi dan kerja IFN- γ diatas, menunjukkan bahwa hasil penelitian ini tidak cukup mencari perubahan kadar IFN- γ saja, namun masih membutuhkan penelitian yang mencari efektivitas ekstrak kulit manggis terhadap perubahan fungsi dan kerja IFN- γ . Hasil penelitian ini tentunya akan mendapatkan hasil yang jauh lebih bagus dengan jangka waktu perlakuan yang lebih lama dan jumlah subjek penelitian yang lebih banyak.

Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana*) Terhadap Korelasi Antara Sel NK dan IFN- γ

Tabel 20. Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana*) Terhadap Korelasi Antara Sel NK dan IFN- γ

Korelasi	Nilai (p)
Korelasi Antara Hasil Pre Test, Jumlah Sel NK dan Kadar Sitokin IFN- γ Dalam Kelompok Perlakuan	0.665
Korelasi Antara Hasil PostTest, Jumlah Sel NK dan Kadar Sitokin IFN- γ Dalam Kelompok Perlakuan	0.074
Korelasi Antara Hasil Pre Test, Jumlah Sel NK dan Kadar Sitokin IFN- γ Dalam Kelompok Placebo	0.578
Korelasi Antara Hasil Post Test, Jumlah Sel NK dan Kadar Sitokin IFN- γ Dalam Kelompok Placebo	0.906

Berdasarkan tabel diatas, didapatkan nilai p yang menunjukkan tidak terdapatnya korelasi antar kedua variabel tersebut. Nilai p yang paling mendekati atau yang dapat mejadi *borderline* adalah korelasi antara hasil, jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ pada pemeriksaan posttest, dalam kelompok perlakuan ($p = 0.074$). Namun, korelasi tersebut memiliki koefisian korelasi dengan arah *negative*. Hal ini menggambarkan bahwa terjadinya penurunan jumlah sel NK, namun IFN- γ mengalami peningkatan, walapun kedua perubahan tersebut tidak signifikan.

Hasil uji korelasi pada penelitian ini tidak terdapat korelasi antara sel NK dan kadar IFN- γ sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Giulia Fregnile. Penelitian ini dilakukan dengan pemeriksaan aktivasti sel NK pada penderita HIV yang menjadi sampelnya, sel NK memiliki korelasi dengan target sitolisis. Namun, dalam penelitian ini, sel NK tidak memproduksi sitokin IFN- γ pada saat aktivasi sel NK. Penelitian ini berpendapat bahwa hal tersebut terjadi

karena kerusakan sel T CD4 dan aktivasi virus. Kerusakan ini menyebabkan kerja sel T CD4 dalam memproduksi sitokin-sitokin, salah satu contohnya IL-2 menjadi menurun, sehingga berakibat penurunan sel NK.³⁹ Kenaikan jumlah IFN- γ pada penelitian ini, dapat dimungkinkan juga karena terdapat kandungan lain, selain *xanthone*, yaitu kandungan polifenol yang dapat meningkatkan kadar sitokin IFN- γ serta penurunan sel CD8 akibat dari mekanisme infeksi HIV.³⁹

Jika dibandingkan dengan penelitian yang tidak sebanding, seperti penelitian yang dilakukan oleh He X. Proses yang terjadi pada infeksi HIV, sel NK yang memiliki beberapa fungsi. Salah satu fungsi yang dilakukan oleh sel NK adalah memproduksi IFN- γ . Produksi IFN- γ ini selanjutnya akan melakukan fungsinya sebagai sitokin. Produksi IFN- γ sendiri memiliki *feedback* yang positif terhadap fungsi sel NK, yaitu lebih mengaktifkan fungsi sel NK sebagai sitolitik. Penelitian ini membandingkan fungsi sekretori sel NK pada penderita HIV, dibandingkan dengan orang sehat/tidak terinfeksi sebagai kontrol. Hasil penelitian ini tidak sebanding, karena penelitian ini memiliki hasil bahwa, fungsi ekspresi sel NK dalam mengekspresi IFN- γ lebih tinggi pada kelompok yang terinfeksi dari pada kelompok kontrol. Perbandingan ini memiliki perbedaan yang signifikan menurut statistik.³⁸

Koefisien korelasi yang *negative* ini dimungkinkan dikarenakan beberapa faktor yang berpengaruh, walaupun nilai *p value* menunjukkan tidak terdapat korelasi antar keduanya. Beberapa faktor yang mungkin menjadi faktor koefisien korelasi yang *negative* adalah kerusakan sel T CD4 yang menyebabkan penurunan sel NK, sehingga sitokin-sitokin yang mempengaruhi aktivasi dan kerja sel NK

menurun. Sedangkan kenaikan kadar IFN- γ , disebabkan karena kandungan polifenol ekstrak kulit manggis yang dapat meningkatkan kadar IFN- γ , serta penurunan CD8 akibat mekanisme infeksi HIV.

Melihat beberapa perbandingan tersebut, maka tidak cukup hanya dilakukan pemeriksaan jumlah sel NK, namun masih membutuhkan pemeriksaan sel imun lain, dan membandingkan aktivitas/ kerja sel NK sebelum dan sesudah diberikan ekstrak kulit manggis. Hasil penelitian yang didapat, sel NK mengalami penurunan, tetapi belum diketahui apakah kerja/aktivitas sel NK menurun. Hal ini sangat penting, karena hasil penelitian ini menunjukkan penurunan jumlah sel NK, namun kadar sitokin IFN- γ mengalami kenaikan, sedangkan kedua variabel ini saling berpengaruh berdasarkan teori.

Sampai saat ini, belum terdapat literature atau belum pernah dilakukan penelitian mengenai tentang kandungan ekstrak kulit manggis terhadap sel NK dan sitokin IFN- γ , terkhusus pada sel NK dan sitokin IFN- γ penderita HIV dengan terapi antiretroviral. Sehingga, diperlukan penelitian yang lebih lanjut, apakah ekstrak kulit manggis mengandung immunosupresan bagi penderita HIV dengan terapi antiretroviral terapi.

Namun, jika dilihat dari respon subjektif, beberapa subjek penelitian mengemukakan perubahan atau efek yang mereka rasakan secara subjektif. Beberapa efek positif yang mereka rasakan seperti nafsu makan bertambah, dan badan terasa lebih fit.

Banyak faktor yang mempengaruhi sel imun, karena penelitian ini menggunakan subjek penelitian manusia, dimana kita ketahui bahwa manusia

memiliki banyak sekali faktor yang berpengaruh pada sel imun. Subjek penelitian penelitian ini,, memiliki kesetaraan karakteristik dasar menurut statistik. Namun, banyak faktor lain seperti makan yang dikonsumsi sehari-hari, aktivitas keseharian subjek penelitian yang berbeda-beda. Hal ini akan mempengaruhi keadaan umum pasien. Sehingga, dapat mempengaruhi hasil penilaian variabel-variabel penelitian ini. Berbeda jika penelitian ini dilakukan pada mencit yang dapat dikontrol secara keseluruhan. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut dengan intensitas kontrol yang lebih menyeluruh, sehingga tidak banyak faktor yang mempengaruhi hasil penilaian variabel penelitian.

Keterbatasan penelitian:

1. Faktor-faktor lain dari subjek penelitian pada penelitian ini tidak bisa sepenuhnya terkontrol. Hal ini dikarenakan subjek penelitian yang digunakan adalah manusia, sehingga banyak faktor yang berpengaruh pada sel imun, seperti pola makan, aktivitas sehari-hari, farmakogenetik, dan lain-lain.
2. Waktu yang digunakan untuk melakukan penelitian ini adalah 30 hari, hasil ini akan jauh lebih baik jika dilakukan dengan waktu yang lebih panjang.
3. Tidak terdapatnya pemeriksaan parameter *viral load* sebagai parameter yang paling utama untuk menilai proliferasi virus, tidak terdapat pemeriksaan fungsi aktivasi dan sitotoksin sel NK serta fungsi sekresi sel NK mensekresi IFN- γ dan tidak terdapat pemeriksaan sitokin lain seperti IL-2 atau sel imun lain serta aktivitas antibody yang berpengaruh pada hasil variabel-variabel yang diperiksa.