

**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT MANGGIS  
(*Garcinia mangostana*) TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT T CD4+  
DAN KADAR IL-2 PADA PENDERITA HIV DENGAN TERAPI  
ANTIRETROVIRAL**

***EFFECT OF MANGOSTEEN (*Garcinia mangostana*) PEEL EXTRACT  
TOWARDS CD4+ LYMPHOCYTES AND IL-2 LEVEL IN HIV  
PATIENTS WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY***



**Tesis**

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan  
Mencapai Derajat Sarjana S2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**Amanah**

**22010113400011**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2015**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia Mangostana*)  
TERHADAP JUMLAH LIMFOSIT T CD4+ DAN KADAR IL-2 PADA  
PENDERITA HIV DENGAN TERAPI ANTIRETROVIRAL**

Disusun oleh

Amanah

NIM : 22010113410011

Menyetujui:

Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK  
NIP. 194703121976031001

Dr.M.Hussein Gasem, PhD, Sp.PD-KPTI  
NIP.195209031978121001

Mengetahui

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.Si.Med,Sp.And, PhD  
NIP. 197006081997021001



## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2015

Penulis

## RIWAYAT HIDUP

### A. IDENTITAS

Nama : Amanah  
Nim Magister Ilmu Biomedik : 22010113400011  
Tempat/Tanggal lahir : Cirebon , 03 September 1988  
Agama : Islam  
Jenis kelamin : Wanita  
Alamat : Jl.karak jalak no.8 Cirebon



### B. RIWAYAT PENDIDIKAN

TK Islam Nurul Hikmah : 1993-1994  
SD Negeri 1 Megu Gede : 1994-2000  
SLTP Negeri 2 Weru : 2000-2003  
SMU Negeri 1 Beber : 2003-2006  
Biologi FMIPA Universitas Padjadjaran : 2006-2011  
Magister Ilmu Biomedik FK Universitas Diponegoro : 2013- Sekarang

### C. RIWAYAT PEKERJAAN

Laboratorium Botani Farmasi UNPAD : Mei – Juli 2011  
Asisten Instruktur lab.Biomedis FK Unswagati : 2011  
Staff Lab.Biomedis FK UNSWAGATI : 2012-sekarang

#### **D. RIWAYAT KELUARGA**

Ayah : H. Toto Sudiarto

Ibu : Hj. Masrinih

Adik : Azhar Sodik  
Ani Fatonah  
Amri Tablighi

Suami : Risnandya Primanagara

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul : **“Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana*) Terhadap Jumlah Limfosit T CD4+ dan Kadar IL-2 Pada Penderita HIV dengan Terapi Antiretroviral”**

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari penyusunan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada **Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK** selaku dosen pembimbing pertama dan **dr.M.Hussein Gasem, PhD, Sp.PD-KPTI** selaku pembimbing kedua, penulis menghaturkan terima kasih yang sedalam-dalamnya atas bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, motivasi, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Affandi, Sp.A, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati (UNSWAGATI) Cirebon yang telah memberi izin dan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan studi pada program studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP Semarang.
2. dr. H. Atik Sutisna , Sp.An. Wakil Dekan I dan dr.Catur Setiya S, M.Med.Ed Wakil Dekan II, terima kasih atas kesempatan dan kepercayaan yang diberikan kepada penulis dalam melanjutkan studi pada program studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP Semarang.

3. Prof.Dr.Yos Johan Utama.,SH.,MHum, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
4. dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.Si.Med.,SP.And.phD, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes,Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
6. Prof. Dr. dr. Suprihati, M.Sc, Sp.THT-KL(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
7. Seluruh Staf Pengajar Konsentrasi Imunologi Program Studi Magister Biomedik Universitas Diponegoro Semarang.
8. Seluruh Staf Pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan, dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.
9. Prof.Dr.dr. Winarto,DMM.,Sp.MK.,Sp.M(K) dan Dra. dr. Kisdjamiatun RMD, M.Scselaku tim penguji dan narasumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan, serta koreksi dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
10. Ibu Wahyu perwakilan PT.Sido Muncul Semarang yang berkenan dalam pembuatan ekstrak kulit buah manggis dan Placebo
11. dr. Diah Vita, mba tya dan tim medis dari Klinik Seroja RSUD Gunung Jati atas waktu dan bantuan yang diberikan dalam menyeleksi pasien HIV.
12. Mba Nina atas waktu dan bantuan yang diberikan dalam membantu menganalisis sampel darah.
13. Mas farid, mba zizah, mba zulti atas waktu dan bantuan yang diberikandi Laboratorium PK UGM Yogyakarta.



14. Semua rekan dan sahabat seperjuangan di Program Magister Ilmu Biomedik UNDIP Angkatan 2013, atas semua waktu, kebersamaan, dan persaudaraan yang terjalin selama masa pendidikan.
15. Sahabat dan saudara satu tim penelitian, dr.Ika Komala dan R.Rr.Maria Dyah K , atas semua waktu, tenaga, semangat, motivasi, dan kesabaran yang diberikan selama penelitian hingga saat ini.
16. Mba Nata, Mba Fika, dan Mas Dul bagian administrasi Biomedis FK UNDIP atas bantuan yang diberikan selama pendidikan sampai dengan penyelesaian tesis.
17. Herlina Patty, Hikmah F, ibu yulianah yandri, Duddy Satrianugraha, Kosim Nurseha, Puput, dinu, yasir, adit, luqman, ryan, tato. Sahabat-sahabatku atas semua dukungan, motivasi, waktu, dan kebersamaan yang tercipta selama ini hingga selamanya.
18. Teristimewa, untuk suami dan ayah tercinta : Risnandya Primanagara yang senantiasa memberikan kehangatan kasih sayang, doa, restu, semangat dan memberikan kado terindah yaitu ade bayi tercinta yang selama tesis menemani ibu dalam kandungan
19. Mamah, Papah, ayah mertuadr. H. Atik Sutisna , Sp.An, mamah mertua Endang Purwanti, mamah Roesye, kakak ipar, dan adik-adik tercinta, yang selalu memberikan semangat, doa, waktu, kesabaran, yang tidak pernah ada hentinya bagi penulis dalam penyelesaian tesis ini.
20. Semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat disebut satu persatu.

Semoga kebaikan dan bantuan dari pihak tersebut di atas mendapatkan imbalan yang berlipat dari Allah SWT. Penulis menyadari akan adanya kekurangan dan

keterbatasan dalam penulisan tesis ini, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun penulis harapkan demi tercapainya tulisan ilmiah yang bermanfaat.

Akhir kata, penulis memohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak disengaja baik itu perkataan dan perbuatan yang penulis lakukan selama menyelesaikan tesis ini.

Semarang, Mei 2015

Amanah

## ABSTRAK

**Latar Belakang** : HIV menyerang sistem imun limfosit T CD4+ pada manusia. IL-2 menginisiasi progresi siklus sel dan proliferasi Limfosit T CD4+. IL-2 merupakan indikator perbaikan sistem imun pada infeksi HIV. Pasien HIV yang berada dalam pengobatan ARV memiliki kadar virus dan kandungan ROS (Reactive oxygen species) yang tinggi. ROS dapat menyebabkan apoptosis pada CD4+ dan meningkatkan inflamasi. Ekstrak kulit buah manggis (EKBM) memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, dapat menekan ROS dengan zat aktif yang disebut xanthone. Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya pengaruh efektifitas EKBM terhadap peningkatan jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL-2 pada penderita HIV dengan terapi ARV.

**Metode Penelitian** : Merupakan penelitian eksperimental dengan Double Blind Randomized control group pretest – posttest design. Subjek penelitian adalah pasien dengan terapi ARV >6 bulan, diseleksi melalui kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kontrol (placebo) dan kelompok perlakuan (pemberian EKBM), dengan dosis 2400 mg/hari yang dikonsumsi selama 30 hari. Pemeriksaan dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan, untuk menganalisis jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL-2.

**Hasil Penelitian** : Kelompok EKBM dan kelompok placebo menunjukkan peningkatan jumlah limfosit T CD4+ dengan nilai  $P < 0,001$ . Rerata jumlah limfosit T CD4+ pada kelompok pre test  $373,9 \pm 127,1$  sel/mm<sup>3</sup> dan meningkat pada post test dengan rerata  $401,9 \pm 152,2$  sel/mm<sup>3</sup>. Kadar IL-2 pada kelompok yang diberi EKBM mengalami penurunan rerata  $26,7 \pm 32,9$  dan posttest  $22,1 \pm 26,5$  Tetapi, tidak terdapat penurunan yang bermakna dari kadar IL-2 sebelum perlakuan dibandingkan dengan sesudah perlakuan kelompok perlakuan ( $p=0.260$ ) sedangkan pada kelompok placebo terdapat penurunan yang signifikan ( $p=0.008$ ). Korelasi spearman kelompok ekstrak menunjukkan nilai  $r=-0,121$  dan kelompok placebo  $r=-0,018$ . Hasil tersebut menunjukkan korelasi kearah negatif. Signifikansi  $p=0,912$  atau  $p>0,05$  yang menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL-2.

**Kesimpulannya** : Ekstrak kulit manggis berperan sebagai antioksidan yang dapat menekan apoptosis dan mempertahankan kadar IL-2 dan jumlah limfosit T CD4+. Tidak terdapatnya korelasi disebabkan Impairment proliferasi fungsi limfosit T CD4+.

**Kata Kunci** : HIV, EKBM, Limfosit T CD4+, kadar IL-2

## ABSTRACT

**Background** : HIV attacks human's CD4+ T lymphocytes immunity system. IL-2 initiate cell cycle progression and CD4 T Lymphocytes proliferation. IL-2 becoming Indicator of immunity system repair within HIV infection<sup>2</sup>. HIV patients under ARV medication with high virus level and high ROS (Reactive oxygen species). ROS can induce apoptosis on CD4+ and raise inflammation. Mangosteen Peel Extract (MPE) contains high antioxidant level which can suppress ROS using its active ingredients, xanthone. This research purposed to prove effectiveness MPE to raise CD4 T ymphocytes and IL-2 on HIV patients under ARV therapy.

**Method** : The research's method is an experimental with double blind randomized control group pretest-posttest design. Research subjects are patients within ARV therapy > 6 months, selected by inclusion and exclusion criteria. Patients divided into 2 groups which is control (placebo) and treatment (given MPE) dosed 2400 mg/day, consumed in 30 days. Tests was done before and after the treatment to analyze CD4 T Lymphocytes number and IL-2 level.

**Result** :MPE Group and placebo group shows increasing number on CD4+ T cell lymphocytes resulting  $P < 0,001$ . Average amount of CD4+ T cell lymphocytes in pretest  $373,9 \pm 127,1$  cell/mm<sup>3</sup> and increase in post test with average  $401,9 \pm 152,2$  cell/mm<sup>3</sup>. IL-2 level on MPE group decreased with average from  $26,7 \pm 32,9$  to post test  $22,1 \pm 26,5$  on post test, an insignificant difference with P value 0,260 ( $p > 0,05$ ).But, There were no significant decrease in the level of IL-2 from baseline in the treatment group ( $p = 0,260$ ) and there were significant decrease in placebo group ( $p = 0,008$ ).Spearman's correlation shows  $r = -0,121$  for MPE group and  $r = -0,018$  for the placebo group. Negative values shows opposite direction. Significant correlation between CD4+ T cell lymphocytes and IL-2 level.

**Conclusion** : Mangosteen (*Garcinia mangostana*) peel extract act as antioxidant that supress apoptosis that will keep the level of IL-2 and the number of CD4+ T cells constant. No correlation occur were caused by proliferation impairment.

**Keywords**: HIV, MPE (Mangosteem Peel Extract), CD4+ T Lymphocytes, IL-2 Level

# DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN PROPOSAL.....	iii
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xix
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah .....	4
1.3. Tujuan penelitian .....	5
1.4. Manfaat penelitian .....	5
1.5. Orisinalitas Penelitian .....	6
BAB 2. DAFTAR PUSTAKA.....	9
2.1.HIV .....	9
2.1.1.Definisi HIV.....	9
2.1.2. Etiologi.....	10
2.1.3. Patogenesis.....	10
2.1.4 Klasifikasi HIV .....	14
2.2. Limfosit T CD4+ dan HIV.....	14
2.2.1.Interaksi Antara Limfosit T CD4+ dan limfosit IL-2 .....	17

2.3.IL-2 .....	18
2.4. Manggis (Garcinia Mangostana).....	22
2.4.1. Taksonomi Manggis.....	22
2.4.2. Morfologi .....	23
2.4.3.Kandungan Manggis .....	23
2.4.4. Bioaktivitas Xantones dari ekstrak kulit buah manggis.....	23
2.4.5. Bioavailabilitas zat aktif ekstrak kulit buah manggis .....	24
2.4.6. Farmakokinetik zat aktif ekstrak kulit buah manggis .....	24
2.4.7. Uji Toksisitas .....	25
2.4.8. Dosis pada Manusia .....	25
2.4.9. Manggis sebagai antioksidan .....	26
2.5. Terapi ARV .....	28
<b>BAB 3. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>31</b>
3.1. Kerangka Teori .....	31
3.2. Kerangka Konsep.....	32
3.3. Hipotesis .....	32
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
4.1. Rancangan penelitian.....	33
4.2. Ruang Lingkup Penelitian.....	33
4.3. Tempat dan waktu penelitian .....	33
4.4 Populasi dan Sampel .....	34
4.4.1. Populasi.....	34
4.4.2. Sampel.....	34

4.4.3. Kriteria Inklusi .....	34
4.4.4. Kriteria Eksklusi .....	34
4.4.5. Cara Pengambilan Sampel .....	35
4.5. Besar Sampel .....	35
4.6. Identifikasi Variabel.....	35
4.7. Definisi Operasional .....	36
4.8. Bahan dan alat penelitian .....	36
4.9. Cara Kerja .....	37
4.9.1 Prosedur Pemeriksaan.....	38
4.9.1.1 pengambilan spesimen dan preparasi.....	38
4.9.1.2 Pengecatan jumlah limfosit T CD4+.....	38
4.9.1.3 Pemeriksaan IL-2 .....	38
4.10. Alur Penelitian .....	40
4.11. Analisis Data.....	41
4.12. Etika Penelitian .....	42
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>43</b>
5.1. Gambaran Umum Pelaksanaan Penelitian .....	43
5.2. Sebaran Karakteristik Subjek Penelitian.....	44
5.3. Limfosit T CD4+.....	46
5.4. Kadar Sitokin IL-2 .....	49
5.5. Analisis Korelasi Limfosit T CD4+ dan Sitokin IL-2 .....	51
<b>BAB 6. PEMBAHASAN.....</b>	<b>54</b>
<b>BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>64</b>

DAFTAR PUSTAKA ..... 66

LAMPIRAN



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.Orisinalitas Penelitian .....	6
Tabel 2.Klasifikasi HIV .....	14
Tabel 3.Parameter Farmakokinetik .....	25
Tabel 4. Konversi Perhitungan Dosis .....	26
Tabel 5.Definisi Operasional .....	36
Tabel 6.Bahan dan ALat Penelitian .....	36
Tabel 7.Karakteristik Subjek Penelitian .....	45
Tabel 8.Presentase Jenis Kelamin kelompok Ekstrak dan Placebo .....	45
Tabel 9.Hasil Uji <i>Paired T Test</i> .....	46
Tabel 10.Analisa Jumlah Limfosit T CD4 pretest dan posttest .....	48
Tabel 11.Analisa Wilcoxon terhadap IL-2 antara kedua kelompok .....	49
Tabel 12.Analisis Kadar Il-2 Pretest dan posttest antara Kedua kelompok .....	50
Tabel 13.Analisis <i>Spearman</i> pretest dan posttest jumlah limfosit CD4+ dan Kadar Il-2 .....	52
Tabel 14.Hasil Analisis korelasi <i>Spearman</i> jumlah limfosit T CD4+ Kadar Il-2 .....	53

## DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 1. Pengaruh efektifitas EKBM dan Placebo pada jumlah Limfosit T CD4+.....	48
Grafik 2. Pengaruh efektifitas EKBM dan Placebo pada Kadar IL-2.....	51
Grafik 3. Garafik Individu kelompok EKBM dan placebo Terhadap Jumlah Limfosit T CD4+ .....	56
Grafik 4. Grafik Individu kelompok EKBM dan placebo Terhadap kadar IL-2.....	59

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patogenesis HIV .....	11
Gambar 2. CD4 yang terinfeksi dan tidak terinfeksi .....	15
Gambar 3. Interaksi CD4 dan IL-2 .....	17
Gambar 4. Peranan IL-2.....	20
Gambar 5. Th1 yang diinduksi APC memproduksi IL-2 dan mengaktifkan CTL .....	20
Gambar 6. Kulit dan Buah Manggis.....	22
Gambar 7. Boxplot Kelompok Ekstrak dan placebo .....	47
Gambar 8. .Boxplot Pengaruh IL-2 pada kedua kelompok .....	50

## DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARV	: <i>Antiretroviral</i>
BB	: <i>Berat Badan</i>
CD4	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>
EKBM	: <i>Ekstrak Kulit Buah Manggis</i>
HB	: <i>Haemoglobin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
IL-2	: <i>Interleukin 2</i>
LAV	: <i>Lymphadenopathy Associated Virus</i>
LAK	: <i>Lymphokine activated killer cells</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoproteins</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
NK Cell	: <i>Natural Killer Cell</i>
ORAC	: <i>Oxygen Radical Absorbance Capacity</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TCGF	: <i>T cell Growth factor</i>
TCR	: <i>T cell Receptor</i>
Th	: <i>T-helper</i>