

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan penyakit global yang saat ini mengancam negara diseluruh dunia termasuk Indonesia. Pada tahun 1987 patogen dari jenis retroviridae ini menjadi patogen yang berbahaya yang ditemukan di Indonesia dengan jumlah 345 (69,4%) dari 497 kabupaten atau kota diseluruh provinsi indonesia. ¹ Jumlah penderita HIV setiap tahun jumlahnya kian meningkat dan terus berkembang pesat diseluruh belahan dunia. Hingga tahun 2005 dilaporkan sebanyak 859, tahun 2006 sebanyak 7195, sampai dengan tahun 2013 angkanya melonjak sebanyak 103759. ² Jumlah infeksi tertinggi yaitu di DKI Jakarta, Jawa Timur, Papua, Jawa Barat dan Bali.

Tahapan lanjut dari HIV yaitu mengalami AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), AIDS adalah sekumpulan infeksi yang timbul karena rusaknya sistem kekebalan tubuh manusia yang progresif. ³ HIV menyerang sistem imun pada manusia, sel yang diserang adalah sel limfosit T yaitu sel yang berperan dalam immunitas spesifik. Sel yang menjadi target dari HIV adalah limfosit T CD4+. ⁴ Seiring dengan menurunnya sistem imun, semakin mudah seseorang terhadap infeksi, dengan timbul gejala infeksi oportunistik dan penyakit dengan spektrum luas seperti: penurunan berat badan, demam berkepanjangan, diare, infeksi sistem saraf, infeksi jamur. ⁵

Limfosit T CD4+ (*Cluster of differentiation 4*) adalah sel darah putih atau limfosit yang termasuk bagian terpenting dari sistem imun. Limfosit T CD4+ bermigrasi menuju limfonodi saat timbulnya respon imun. Limfosit T CD4+ akan kontak dengan APC yang akan menyebabkan aktivasi limfosit T CD4+. Setelah teraktivasi limfosit T CD4+ mengalami resirkulasi ke perifer dan apoptosis, apoptosis ini terjadi karena *Cross linked envelope*

glycoprotein dari HIV, gp120 dengan antigen 120 pada reseptor CD4 dengan antigen MHC kelas II pada TCR (*T cell Receptor*), tahapan apoptosis ini berhubungan dengan penurunan jumlah total limfosit T CD4+ dalam darah.^{6,7}

Peran utama limfosit T CD4+ adalah untuk memfasilitasi respon imun melalui produksi sitokin imunomodulator. Limfosit T CD4+ berfungsi dalam sistem imun seluler dan humoral, merangsang antibodi dan mengatur produksi dari antibodi, sedangkan secara seluler adalah mengatur sel T CD8+ dan NK dalam membunuh sel sasaran yang terinfeksi virus.⁸

Limfosit T CD4+ menghasilkan sitokin yang menjadi indikator perbaikan sistem imun pada infeksi HIV yaitu IL-2.⁹ IL-2 adalah salah satu sitokin pertama yang diproduksi oleh limfosit T CD4+ pada stimulasi TCR secara autokrin, IL-2 menginisiasi progresi siklus sel dan proliferasi.¹⁰ Limfosit T CD4+ berperan dalam regulasi untuk mempertahankan homeostasis, peningkatan kadar IL-2 menunjukkan bahwa sistem imun pada proses homeostatis sedang membaik. Sedangkan, peran utama IL-2 membantu perkembangan sitolitik sel T CD8+, sel T CD4+, sel B, meningkatkan proliferasi makrofag dan mengatur replikasi^{11,12} Replikasi melalui peningkatan fungsi CD8+ dan peningkatan replikasi HIV-1 limfosit T CD4+.^{13,14}

Efek sitopatik dari virus HIV berkembang biak pada limfosit T CD4+ yang akan menyebabkan destruksi sel, apoptosis yang berlebihan dan adanya sitolisis oleh sel CD8+ yang mengakibatkan berkurangnya limfosit T CD4+. Gangguan fungsi limfosit T CD4+ ini juga berpengaruh pada penurunan kadar IL-2, IFN dan TNF.¹³

Maka penanggulangan dan pemantauan selama perjalanan penyakit menjadi sangat penting.¹⁴ Pengobatan yang diberikan pasien HIV adalah pemberian obat ARV (*Antiretroviral*). ARV yang ditemukan pada tahun 1996, mempunyai kemampuan menghambat replikasi virus HIV dan menekan *viral load*. Namun, ARV belum mampu

menyembuhkan penyakit dan diduga dapat menimbulkan efek samping terhadap resistensi terhadap obat.¹⁵

Mengingat Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang besar, termasuk tanaman yang berpotensi sebagai obat herbal. Salah satu tanaman yang bisa dijadikan pilihan adalah buah manggis. Manggis merupakan tanaman yang tumbuh secara alami pada hutan tropis di kawasan Asia Tenggara, seperti di Indonesia, Malaysia dan Thailand. Pemanfaatan buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) selama ini hanya diambil bagian daging buahnya saja, padahal kulit (*pericarp*) manggis, yang selama ini terbuang, ternyata mengandung *xanthone* yang terbukti memiliki efek antiinflamasi, antiproliferasi dan antioksidan.⁴

Hasil dari penelitian Tang (2009)¹⁶ terdapat peningkatan secara signifikan pada T-helper, CD4+, CD8+ dan IL-2 pada 59 partisipan yang mengkonsumsi produk mangosteen selama 30 hari. *Xantone* yang terdapat pada manggis meningkatkan antioksidan yang dapat mencegah proses-proses degeneratif oleh berbagai mekanisme termasuk pembersihan radikal bebas.¹⁷ Selain itu, manggis dapat meningkatkan reseptor heterodimeric terdiri dari bagian rantai γ (CD132) dari reseptor IL-2 rantai IL-9R dan sel Th9 yang memicu limfosit T CD8+ yang diperantarai CTL- antitumor dalam penelitian sel imunoterapi kanker.¹⁸

Hasil penelitian membuktikan bahwa kulit manggis dapat meningkatkan sistem imun pada pasien HIV/AIDS.¹⁹ Fungsi lain dari zat aktif *xantone* pada manggis adalah sebagai antioksidan dapat menghambat terjadinya oksidasi LDL menjadi LDL teroksidasi yang berikatan dengan reseptor scavenger-A yang terdapat pada makrofag.²⁰

Sejauh ini belum ada penelitian yang menyebutkan secara langsung bahwa EKBM (Ekstrak kulit buah manggis) dapat meningkatkan jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL2. Oleh karena itu penelitian ini dilaksanakan untuk pembuktian bagaimana peranan EKBM khususnya pada penderita HIV yang mendapatkan terapi ARV. Hasil dari penelitian ini

diharapkan dapat memberikan informasi dan gambaran berharga kepada masyarakat mengenai efektifitas ekstrak kulit manggis (*Garcinia Mangostana*), sehingga dapat dijadikan acuan untuk penggunaan selanjutnya dalam pemanfaatan sebagai *adjuvant*.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang diatas, dapat diambil perumusan masalah sebagai berikut :

Bagaimana efektifitas sediaan EKBM (Ekstrak Kulit Buah Manggis) terhadap peningkatan aktifitas jumlah limfosit T CD4+ dan Kadar IL-2 pada penderita HIV yang mendapatkan terapi ARV?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya efektifitas EKBM terhadap peningkatan jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL-2 pada penderita HIV dengan terapi ARV.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menentukan perbedaan kadar IL-2 pada pasien penderita HIV yang diberi sediaan EKBM dan kelompok placebo
2. Menentukan perbedaan jumlah limfosit T CD4+ pada penderita HIV yang diberi sediaan EKBM dan kelompok placebo
3. Menganalisis hubungan antara jumlah Limfosit T CD4+ dan kadar IL-2 pada penderita HIV yang diberi sediaan EKBM dan kelompok placebo

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi :

1. Penelitian ini juga bermaksud memberikan pilihan pengobatan alternatif dalam upaya menanggulangi HIV dengan mengkonsumsi EKBM yang dapat meningkatkan jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL-2
2. Hasil Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan masukan untuk penelitian selanjutnya.
3. Menambah pengalaman dan pengetahuan penulis dalam bidang penelitian, sebagai penerapan ilmu yang diperoleh di perguruan tinggi.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan antara lain :

No	Penulis/Penerbit	Judul	Hasil
1.	Kasinrerck, Watchara.,Prof.dr.,2013. <i>Natural Cancer Care Cancer.</i> ¹⁸	<i>Study of the Operation BIM Product on the Modulation of the Immune System</i>	Penelitian ini dalam waktu 15 hari pada 12 subjek yang terdiri (6 placebo, 6 orang perlakuan) BIM yang merupakan jus dari ekstrak kulit buah manggis dapat meningkatkan produksi IL-9 yang merangsang produksi CD8 diperantarai CTL, yang berperan dalam imunoterapi kanker. Mekanisme nya adalah BIM dapat mengikat reseptor heterodimeric yaitu rantai γ (CD132) yang merupakan reseptor IL-2 dan rantai IL-9R Setelah terikat, akan mengaktifkan jalur sinyal JAK / STAT.
2.	Yu Ping Tang ,Ping Li, Miwako Kondo, Hong-Ping Ji, Yan Kou, and Boxin Ou. 2009. <i>Journal of Medicinal Food.</i> 2009;12:755-63. ²⁰	<i>Effect of a Mangosteen Dietary Supplement on Human Immune Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i>	Asupan produk manggis dalam waktu 30 hari pada 59 subjek, secara signifikan meningkatkan T-helper dengan nilai (P = 0,020) dan mengurangi konsentrasi serum C-reactive protein (P=0,014) Kemudian peningkatan pada CD4/CD8, frekuensi Tsel dan serum komplemen C3, C4,dan I,konsentrasi -1alpha secara signifikan lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan

No	Penulis/Penerbit	Judul	Hasil
			kelompok plasebo (DP , P = 0,038 ; C3 , P = 0,017 , C4 , P = 0,031 ; IL - 1alpha , P = 0,006).
3.	Chen SX, Wan M, Loh BN., 1996. <i>Journal of Planta Medicine</i> Aug:62 (4) : 381-2 ²¹	Active Constituents against HIV-1 Protease from <i>Garcinia Mangostana</i>	Ekstrak etanol dari <i>Garcinia mangostana</i> L. menunjukkan aktivitas penghambatan ampuh melawan enzim protease pada HIV-1. Hasil analisis spektroskopi menunjukkan bahwa inhibisi dilakukan oleh, isolati zat yang aktif yang didapat dari pemurnian ekstrak etanol yaitu mangostin (IC50 = 5.12 + / - 0,41 microM) dan gamma mangostin-(IC50 = 4,81 + / - 0,32 microM),
4.	Vlietinck, AJ., De Bruyne T, Apers S, Pieters LA., 1998. <i>Journal of Planta Medicine</i> . Mar:64 (2) : 97-109. ²²	Plant-Derived Leading Compounds for Chemotherapy of (HIV) Infection	Beberapa produk alami telah diidentifikasi memiliki kemampuan untuk menghambat tahapan yang berbeda dalam siklus replikasi <i>Human immunodeficiency virus</i> (HIV-1). Di antaranya xanthone telah terbukti dapat menghambat pembelahan proteolitik dengan menghambat protease.
5.	Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Iinuma M, Nozawa Y. 2003. <i>Journal of PUBMED.gov</i> ²³	Induksi apoptosis oleh Xanthone dari manggis dalam jaringan sel leukemia manusia	Penelitian efek dari 6 kelompok Xanthone dari pericarps manggis, <i>Garcinia mangostana</i> , pada penghambatan perkembangan sel leukemia (Human Line) HL60. Semua Xanthone terbukti menghambat pertumbuhan HL-60. alpha-mangostin menunjukkan inhibisi di 10 microM melalui induksi apoptosis.
6.	Yoshiyuki Mizushina, Isoko Kuriyama, Tatsuo Nakahara, Yoshihito Kawashima, Hiromi Yoshida. 2013. <i>Journal of Food and Chemical Toxicology</i> . ²⁴	Efek inhibisi α -mangostin terhadap polimerase DNA mamalia, topoisomerase, dan proliferasi sel kanker manusia	kulit buah memiliki efek penghambatan yang kuat pada polimerase DNA mamalia (pol) aktivitas dan terisolasi α -mangostin sebagai pol inhibitor poten dari ekstrak . Senyawa α – Mangostin menghambat topoisomerase DNA manusia (topos) I dan II kegiatan dengan nilai IC50 sebesar 15,0 dan 7,5 pM , masing-masing, tetapi tidak menghambat

No	Penulis/Penerbit	Judul	Hasil
			<p>aktivitas enzim metabolisme DNA lain dan juga mencegah pertumbuhan sel di adherent sel kanker manusia, seperti A549 (CA paru), HeLa (kanker leher rahim), HepG2 (kanker hati), MCF-7 (kanker payudara), NUGC-3 (kanker lambung), dan PC3 (kanker prostat), dengan LC50 nilai 18,8-20,5 LM. Sel-sel ini adalah garis sel adherent. Hasil sebagai sel HCT116. Oleh karena itu, a-mangostin bisa memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker manusia</p>
7.	<p>Jay K Udani, Betsy B Singh, Marilyn L Barret And Vijay J Singh., Nutrition Journal. BioMed Central. 2009.48-8. 25</p>	<p>Evaluation of Mangosteen Juice Blend on Biomarkers of Inflammation in Obese Subjects : A Pilot, Dose Finding Study</p>	<p>Penelitian dilakukan 8 minggu randomized, double-blind, placebo-controlled study dengan pre-study 2 minggu. Diberikan perbedaan dosis XanGo Juice™: 3, 6 atau 9 OZ dua kali sehari. Hasil pengukuran HS-CRP menurun dan hasil signifikan dengan meningkatnya IL-12p70 dengan dosis 6 OZ (p=0,0420, 12 OZ (p=0.0120) dan 18 OZ (p=0.006)</p>

Penelitian yang di lakukan berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini kami melakukan penelitian tidak pada hewan coba melainkan dilakukan penelitian pada penderita HIV yang mendapat terapi ARV. Pada penelitian ini dinilai peningkatan jumlah limfosit T CD4+ dan kadar IL-2 pada kelompok dengan terapi ARV dan *Treatment* EKBM dengan kelompok terapi ARV tanpa *Treatment* (Placebo).