

Efektifitas Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana*) terhadap Jumlah Sel NK dan Kadar Ifn- γ pada Penderita HIV di RSUD Cirebon

(The Effectiveness of *Garcinia Mangostana* Peel Extract toward The Number of NK Cell and The Level of IFN- γ in HIV Patient General Hospital Cirebon)

MARIA DYAH KURNIASARI^{1*}, EDI DHARMANA², MUHAMAD HUSEIN GASSEM²

¹Fakultas Ilmu Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga

²Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

Diterima 29 November 2016, Disetujui 27 Januari 2017

Abstrak: Kulit manggis mengandung *xanthone* sebagai antioksidan yang dibutuhkan tubuh sebagai penyeimbang *prooxidant* (*reducing radicals*, *oxidizing radicals*, *carbonyl*, sinar UV dan metal) yang ada di lingkungan manusia. Aktivitasnya dapat dilihat dari jumlah Sel NK. Pengaruh jumlah Sel NK akan memacu peningkatan sitokin IFN- γ . Penelitian eksperimental pada manusia, dengan *Randomized Control Group Pretest-Post Test Design*, sampel sebanyak 20 pada masing-masing kelompok. Penelitian ini menggunakan *Mann Whitney U Test* untuk menentukan perbedaan antara kelompok perlakuan dan placebo, serta *Spearman's Rho Test* untuk menguji korelasi antara jumlah sel NK dan kadar INF- γ . Tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah sel NK ($p:0,911$) dan kadar IFN- γ ($p:0,588$) dan tidak terdapat korelasi antara sel NK dan kadar IFN- γ ($p: 0,074$) pada penderita HIV pada pemeriksaan sebelum dan sesudah diberikan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*). Pemberian ekstrak kulit manggis tidak efektif terhadap jumlah sel NK dan kadar IFN- γ pada penderita HIV dengan terapi antiretroviral.

Kata kunci: ekstrak kulit manggis, jumlah sel NK, INF- γ .

Abstract: Mangosteen peel contains *xanthone* as antioxidant, useful as *prooxidant balancer*. The activity of *xanthone* can be found from the number of NK cells that will increase the production of IFN- γ cytokine. The human experimental research has been done by *Randomized Control Group Pretest-Post Test Design*, 20 patients sample for each group. *Mann Whitney test* was used to determine the differences between the group 1 & group 2. The *Spearman's Rho Test* was used to determine the correlation between the NK cells number and IFN- γ level. There are no significant differences between NK cell number ($p:0.911$) and IFN- γ level ($p:0.588$) in the pre and post test examination after have been given mangosteen peel extract. There are no significant correlations between NK cell number and IFN- γ level in each group ($p: 0.074$). There are no effects of giving mangosteen peel extract on the number of NK cell and IFN- γ level to HIV patients.

Keywords: mangosteen peel extract, NK cell number, INF- γ .

* Penulis korespondensi, Hp. 082226886169
e-mail: mariadyah15@gmail.com

PENDAHULUAN

SEL NK merupakan bagian dari lini pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi yang berperan penting dalam kontribusi terhadap kekebalan infeksi HIV. 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. Sel NK mampu melakukan apoptosis pada sel yang terinfeksi oleh virus HIV. Sel NK membunuh sel yang terinfeksi virus melalui mekanisme *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity* (ADCC)⁽¹⁾.

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⁽²⁾. Sel NK mengenal sel terinfeksi yang tidak mengekspresikan MHC-I, karena untuk membunuh virus, sel NK tidak memerlukan bantuan molekul MHC-I⁽³⁾. IFN- γ dan IL-2 secara bersama dapat menjadi indikator yang lebih baik dalam pemeriksaan imunologi pada infeksi HIV⁽⁴⁾. 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.

Obat ARV sendiri bekerja sebagai kompetitor *enzyme reverse transcriptase* pada pembentukan DNA virus, menutup rantai enzim 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*. 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.

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

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Pasien HIV di RSUD Cirebon.

Alat: *medical record*.

METODE. Penelitian ini merupakan studi dibidang Ilmu Biomedik, Ilmu Imunologi, Penyakit Infeksi dan Farmakologi. Menggunakan penelitian eksperimental *Double Blind Randomized Pretest-Post Test Control Group Design* pada manusia (pasien HIV rawat jalan dengan terapi ARV). Pengukuran variabel dilakukan pada *group* sebelum dan setelah perlakuan.

Pasien HIV rawat jalan dengan terapi ARV, 40 pasien sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kelompok dibagi menjadi dua, yaitu perlakuan (mendapatkan kapsul ekstrak kulit manggis) dan mendapatkan kapsul *placebo*, masing-masing kelompok 20 pasien. Pengelompokan dilakukan secara randomisasi menggunakan teknik *simple randomized sampling*. Pemeriksaan darah untuk mengetahui jumlah sel NK dan kadar IFN- γ 2 kali yaitu sebelum dan sesudah diberi perlakuan selama 30 hari, sesuai kelompok. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Hasil dari analisa deskriptif tersebut akan disajikan dalam bentuk tabel dan atau grafik. Analisis statistik menggunakan *Paired T Test* bila distribusi normal dan uji *Wilcoxon Smith* bila distribusi tidak normal. Uji korelasi menggunakan *Spearman's Rho test*. Data dianggap berbeda secara bermakna bila nilai ($p < 0,05$) dengan derajat kepercayaan 95%. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP dr. Kariadi Semarang.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Karakteristik	Jumlah Subjek Penelitian (n=40)	Perlakuan (n=20)	Placebo (n=20)	Uji Beda (p)
Umur (\pm SD)	34,10 \pm 5,93	33,25 \pm 5,17	34,95 \pm 6,63	0,464
Jenis Kelamin (%)				0,744
Laki-Laki	62,5	60	65	
Perempuan	37,5	40	35	
Rerata Jumlah Sel sel T CD4 (mm ³) (\pm SD)	406 \pm 148	373 \pm 28	438 \pm 36	0,172
Lama penggunaan ARV (tahun) (\pm SD)	3,55 \pm 2,3	3,1 \pm 2,31	4,0 \pm 2,27	0,135
Berat Badan (kg)	58,23 \pm 11,11	58,3 \pm 10,6	58,15 \pm 11,87	0,828
Jumlah Limfosit Total (cells/mm ³)	2066 \pm 728	1958 \pm 591	2175 \pm 844	

Keterangan: Subjek penelitian yang digunakan memiliki karakteristik data yang setara, sehingga memulai dengan *start point* yang sama dalam masing-masing kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik dasar subjek penelitian memiliki karakteristik yang sama, yang ditunjukkan pada Tabel 1. Setelah 30 hari pemberian ekstrak kulit manggis dan placebo, total jumlah sel NK dan kadar IFN- γ baik pada uji beda *pretest* dan *post test*, dalam kelompok perlakuan maupun *placebo* memiliki perbedaan yang tidak signifikan ditunjukkan pada tabel-tabel berikut ini.

Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis terhadap Sel NK. Nilai penurunan pada sel NK pada kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan yang signifikan, yang dibuktikan dengan hasil uji beda non parametrik *Wilcoxon Smith* ($p = 0,911$, CI: 95%). Jumlah sel NK pada kelompok kontrol/placebo mengalami peningkatan namun peningkatan tersebut tidak signifikan berdasarkan uji non parametrik *Wilcoxon Smith*, ($p = 0,121$, CI: 95%). Selain itu, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok: kelompok perlakuan dan *placebo*, baik pada pemeriksaan *pretest* maupun *posttest*. Hasil ini telah ditunjukkan pada tabel analisa *Mann Whitney* pada bab sebelumnya.

Penelitian ini mengharapkan bahwa pemberian ekstrak kulit manggis dapat meningkatkan sel NK pada pasien HIV dengan terapi ARV. Peningkatan sel NK ini, dapat melalui jumlah sel T CD4 yang semakin

Tabel 2. Nilai jumlah rerata sel NK pada kelompok perlakuan dan placebo (*pretest* dan *post test*).

Sel NK	Rerata (sel/ul)	SD
Kelompok perlakuan		
<i>Pretest</i>	138.2	198.3937 \pm 88.5
<i>Posttest</i>	118.45	88.34844 \pm 109
Kelompok placebo		
<i>Pretest</i>	99.5	105.65 \pm 56.54315
<i>Posttest</i>	119.5	131.8 \pm 68.99681

Keterangan: Terjadi peningkatan rerata sel NK dari pemeriksaan *pretest* ke *post test* dalam kelompok perlakuan. Sebaliknya dalam data kelompok *placebo*.

Tabel 3. Uji non parametrik *Wilcoxon Smith* (kelompok perlakuan dan placebo sel NK *pretest* dan *post test*).

	n	Median (sel/ul) (minimum-maximum)	P
Perlakuan			
<i>Pre Test</i>	20	88.500 (19.00-953.00)	0.911
<i>Post Test</i>	20	109.000 (6.00-381.00)	
Placebo			
<i>Pre Test</i>	20	99.5000 (29.00-232.00)	0.121
<i>Post Test</i>	20	119.5000 (48.00-381.00)	

Keterangan: Perubahan pada masing-masing kelompok tidak bermakna dalam statistik (p).

Tabel 4. Uji beda *Mann Whitney* kelompok perlakuan dan placebo pada sel NK.

	n	Median (sel/ul) (minimum-maximum)	P
<i>Pretest</i>			
Perlakuan	20	88.500 (19.00-953.00)	0.620
Placebo	20	99.5000 (29.00-232.00)	
<i>Posttest</i>			
Perlakuan	20	109.000 (6.00-381.00)	0.327
Placebo	20	119.5000 (48.00-381.00)	

Keterangan: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam statistik (p) antara kelompok perlakuan dan *placebo*, baik dalam pemeriksaan *post test* maupun *pretest*.

Tabel 5. Nilai rerata jumlah rerata kadar IFN- γ pada kelompok perlakuan dan placebo.

IFN- γ	Rerata (mol/l)	SD
Kelompok perlakuan (<i>pretest</i>)	10.8115	21.20888 \pm 6.55
Kelompok perlakuan (<i>posttest</i>)	11.98	18.12405 \pm 6.93
Kelompok placebo (<i>pretest</i>)	10.785	34.7605 \pm 70.10376
Kelompok placebo (<i>posttest</i>)	9.245	31.7745 \pm 68.68474

Keterangan: Terdapat kenaikan jumlah rerata kadar IFN- γ pada kelompok perlakuan dan penurunan rerata kadar IFN- γ pada kelompok *placebo*.

meningkat sehingga dapat lebih baik memproduksi sitokin-sitokin yang dapat membantu aktivasi dan kerja sitotoksitas sel NK. Namun, hasil jumlah sel NK yang menurun setelah 30 hari pemeriksaan *pre test*.

Hasil penelitian ini tidak sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Miryanti (2011), yang melakukan penelitian eksperimental pemberian ekstrak kulit manggis pada manusia. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis efektif terhadap jumlah sel NK, pada manusia sehat. Hasil yang didapat adalah pada keadaan normal atau manusia sehat bahwa senyawa *xathone* mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dengan merangsang sel NK dalam tubuh manusia sehat.

Berbeda bila ekstrak kulit manggis diberikan kepada penderita HIV yang dalam hal ini adalah keadaan patologi. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Jenifer (2012) menunjukkan bahwa sel NK, memainkan peranan penting dalam kontrol replikasi virus HIV selama infeksi awal/primari, dan fungsi sel NK lemah selama infeksi HIV kronis. Infeksi HIV dapat menurunkan presentase sel NK dan mengurangi aktivitas sitotoksik dan aktivasi sel NK. Penurunan sel NK ini dikarenakan terjadinya kerusakan sel T CD4 saat infeksi HIV, sehingga produksi sitokin yang dibutuhkan sel NK untuk

Tabel 6. Uji non parametrik Wilcoxon Smith (kelompok perlakuan dan placebo IFN- γ pretest dan post test).

	n	Median (mol/l) (minimum- maximum)	p
Perlakuan Pretest	20	6.5500 (0.30- 100.86)	0.588
Posttest	20	6.9300 (0.46- 87.77)	
Placebo Pretest	20	10.7850 (0.45- 318.00)	0.444
Posttest	20	9.2450 (0.20- 318.00)	

Keterangan: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam statistik (p) pada pemeriksaan pretest dan post test baik dalam kelompok perlakuan, maupun placebo.

Tabel 7. Uji beda Mann Whitney kelompok perlakuan dan placebo pada IFN- γ .

	n	Median(mol/l) (minimum- maximum)	p
Pretest	Perlakuan	20	0.052
	Placebo	20	
Posttest	Perlakuan	20	0.718
	Placebo	20	

Keterangan: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam pemeriksaan pretest dan post test baik dalam kelompok perlakuan maupun dalam kelompok placebo.

mengaktivasi dan mendukung kerja sitotoksi sel NK juga menurun. Salah satu contoh sitokin yang berperan adalah sitokin IL-2. Penelitian lain mendukung hasil penelitian tersebut, yaitu kerusakan sel T CD4 yang kemudian berakibat penurunan sitokin IL-2 ini berpengaruh pada penurunan jumlah sel NK⁽⁷⁾.

Dua penelitian tersebut menjelaskan bahwa ekstrak kulit manggis tidak efektif terhadap jumlah sel NK pada penderita HIV dikarenakan target invasi virus HV terhadap sel T CD4 yang kemudian dapat merusak aktivasi sel imun lain seperti sel NK. 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⁽⁶⁾.

Efektivitas Ekstrak Kulit Manggis Terhadap IFN- γ . Uji non parametrik Wilcoxon Smith menunjukkan kenaikan kadar IFN- γ yang tidak bermakna pada

kelompok perlakuan ($p = 0,588$, CI: 95%). Nilai median dari kelompok placebo saat pre test dan post test mengalami penurunan dengan hasil uji beda yang tidak signifikan ($p = 0,444$, CI: 95%). Kenaikan kadar IFN- γ pada penelitian ini, dimungkinkan karena terdapat kandungan lain, selain xanthone, yaitu kandungan polifenol yang dapat meningkatkan kadar sitokin IFN- γ ⁽⁸⁾.

Pada penelitian sebelumnya, dinyatakan bahwa kenaikan kadar IFN- γ dikarenakan penurunan sel CD8 akibat dari mekanisme infeksi HIV⁽⁶⁾. 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 mengidentifikasi mikroba dan melakukan fungsi sitolitiknya, kemudian sel NK menghasilkan IFN- γ .

Produksi sitokin 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^(2,9). 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.

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

Tabel 8. Efektivitas ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap korelasi antara sel NK dan IFN- γ .

Korelasi	(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

Keterangan: Tidak terdapat korelasi antara jumlah sel NK dan kadar IFN- γ pada pemeriksaan pretest/post test, baik dalam kelompok perlakuan maupun kelompok placebo.

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 . Berdasarkan tabel diatas, didapatkan nilai p yang menunjukkan tidak terdapatnya korelasi antar kedua variabel tersebut baik *pre test* dan *post test* dalam kelompok perlakuan dan kontrol. Hasil korelasi yang paling mendekati nilai signifikansi adalah korelasi antara hasil jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ pada pemeriksaan *post test*, dalam kelompok perlakuan ($p=0,074$). Hasil uji korelasi pada penelitian ini yang tidak terdapat korelasi antara sel NK dan kadar IFN- γ ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Giulia Fregnile.

Penelitian ini dilakukan dengan pemeriksaan aktivasi sel NK pada sampel penderita HIV bahwa 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⁽⁸⁾.

Jika dilihat dari data respon subjektif yang diambil dengan wawancara singkat pada beberapa subjek penelitian mengemukakan perubahan atau efek yang mereka rasakan. 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.

Pada awal penelitian, dilakukan uji beda antar masing-masing subjek penelitian dengan hasil terdapat kesetaraan karakteristik dasar menurut statistik/ memiliki *starting point* yang sama. 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.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana*) tidak efektif terhadap jumlah sel NK dan kadar sitokin IFN- γ pada penderita HIV dengan terapi ARV. Tidak terdapat korelasi antara sel NK dan sitokin IFN- γ dalam kelompok perlakuan pasien HIV dengan terapi ARV setelah pemberian ekstrak kulit manggis. Diperlukan penelitian selanjutnya dengan pengembangan kajian pemberian ekstrak kulit manggis, khususnya kandungan ekstrak kulit manggis terhadap sel imun, apakah terdapat interaksi yang menimbulkan efek negatif antara ekstrak kulit manggis dengan terapi ARV. Penelitian dengan jangka waktu agar mendapatkan hasil penelitian yang jauh lebih baik. Selain itu, diperlukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan orang sehat sebagai kelompok kontrol dengan kontrol penuh pada seluruh faktor-faktor yang berpengaruh pada sel imun. Diperlukan pemeriksaan sel imun dan sitokin yang berpengaruh pada jumlah sel NK dan kadar IFN- γ serta lebih lengkap dan pemeriksaan *viral load*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nakatami K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N OY. Inhibitions of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen. *A Thai Med Plant, Biol Pharm Bull.* 2002.25(9):1137–41.
2. Abbas AK, Lichtman AH PS. Cytokines. Dalam: *Celluler and molecular immunology.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007.
3. Karnen B. *Imunologi Dasar.* 6th ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004.
4. Kapogiannis BG HS *et al.* Defective IL-2 production by HIV-1 spesific CD4 and CD8 T Cells in adolecent/young adult cohort. *AIDS Res Hum Retrovir.* 2006.22(3):272–82.
5. Miryanti Arry YIP, Sapei Lanny, Budiono Kurniawan IS. Ekstraksi antioksidan dari kulit buah manggis. Bandung Univ Katolik Parahyangan. 2011.
6. Jennifer A. Slyker. The impact of HIV-1 infection and exposure on natural killer (NK) cell phenotype in Kenyan infants during the first year of life. *Journal of Frontiers in Immunology,* volume 3. 2012.
7. Naranbhai V, Altfeld M, Karim SSA, Ndung'u T, Karim QA, *et al.* Changes in natural killer cell activation and function during primary

- HIV-1 Infection. PLoS ONE. 2013.8(1):53251. doi:10.1371/journal.pone.0053251.
8. Giulia Fregni, Anaenza Freire Maresca, Valérie Jalbert, Anne Caignard, Daniel Scott-Algara, Elisabeth Bordé Cramer, *et.al.* High number of CD56bright NK-cells and persistently low CD4+ T-cells in a hemophiliac HIV/HCV co-infected patient without opportunistic infections. *Virology Journal*. 2013.10:331.
 9. Oppenheim JJ, Ruscetti FW FC. Cytokines. Dalam: Tites DP, Terr AL (eds). *Basic and clinical immunology*. 7th ed. Norwalk Connecticut, Appleton & Lange. 1991.