

Pengaruh Pemberian N-asetylsistein Terhadap Kadar IFN- γ pada Penderita HIV/AIDS yang Menjalani Pengobatan Antiretroviral

**Sri Sulpha Siregar¹, Eddy Mart Salim², Zen Hafy³, Nova Kurniati²,
Harun Hudari², Erial Bahar³, Agustian Dwi Putra², Afriyana Siregar⁴**

¹ Jurusan Analis Kesehatan, Poltekkes Kemenkes, Palembang

² Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moh. Hoesin, Palembang

³ Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

⁴ Jurusan Gizi, Poltekkes Kemenkes, Palembang

Email : sri2003siregar@gmail.com

Received 19 Desember 2020; accepted 22 Januari 2021

Abstrak

Penyakit HIV/AIDS merupakan suatu penyakit infeksi yang masih terus menjadi masalah besar bagi masyarakat global. Hasil estimasi dan proyeksi jumlah orang dengan HIV/AIDS di Indonesia pada tahun 2018 sebanyak 640.000 orang dan prevalensi secara nasional pada orang dewasa sebesar 0,4%. Berbagai macam bentuk infeksi yang disebabkan oleh HIV, salah satunya ditandai dengan turunnya jumlah sel limfosit T CD4⁺ dan juga penurunan kadar IFN- γ yang dapat menyebabkan percepatan replikasi virus hingga terjadi kegagalan sistem imun. N-asetilsistein (NAC) merupakan varian dari asam amino L-sistein yang merupakan sumber dari golongan sulfhydryl (SH) dan diubah dalam tubuh menjadi metabolit yang mampu menstimulasi sintesis glutathione (GSH), menginduksi detoksifikasi dan bertindak secara langsung sebagai pemakan radikal bebas juga merupakan antioksidan diharapkan dapat memperbaiki kondisi tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian NAC terhadap perubahan kadar IFN- γ pada penderita HIV/AIDS di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar ganda. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 32 pasien HIV/AIDS yang menjalani pengobatan ARV di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok Plasebo dan NAC. Pada kelompok Plasebo, pasien diberi kapsul yang berisi laktosa dengan dosis 3x1 kapsul/hari, sedangkan kelompok NAC, diberi NAC dengan dosis 3x 200 mg/hari. Setiap kelompok diberi perlakuan sama selama 12 minggu. Darah pasien diambil sebelum dan setelah perlakuan untuk diperiksa kadar IFN- γ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok uji yang diberikan NAC maupun placebo tidak menunjukkan perubahan kadar IFN- γ yang bermakna setelah 12 minggu perlakuan ($p > 0,05$). Kesimpulan penelitian, pemberian NAC tidak mempengaruhi kadar IFN- γ pada penderita HIV/AIDS yang menjalani pengobatan ARV.

Kata kunci: HIV/AIDS, IFN- γ , NAC

Abstract

HIV is an infectious disease that becomes a major health problem in Indonesia and the world. The problem of HIV / AIDS is believed to be like an iceberg phenomenon because the number of reported cases does not reflect the real problem. The results of estimates and projections of the number of people with HIV / AIDS in Indonesia in 2018 were 640,000 and the national prevalence in adults was 0.4%. There are various forms of infection caused by HIV, one of which is marked by a decrease in the number of CD4 + T lymphocytes and a decrease in IFN- γ level which can accelerate viral replication to the point of immune system failure. N-acetylcysteine (NAC) is a variant of the amino acid L-cysteine which is a source of the sulfhydryl (SH) group and is converted in the body into metabolites that can stimulate glutathione (GSH) synthesis, induce detoxification and act directly as a free radical scavenger antioxidants

is expected to improve this condition. This research aimed to determine the effect of NAC on IFN- γ levels in HIV / AIDS patients in Dr. Mohammad Hoesin Central Hospital, Palembang. This research was a randomized double blind clinical trial. The samples were 32 HIV / AIDS patients who were undergoing ARV treatment at Dr. Mohammad Hoesin Central Hospital, Palembang, which were randomly divided into 2 groups; the placebo and the NAC groups. In the placebo group, patients were given capsules containing lactose at a dose of 3x1 capsules / day, while patients in the NAC group were given NAC at a dose of 3 x 200 mg / day. Each group was given the same treatment for 12 weeks. The patients' blood were taken before and after treatment to check their IFN- γ levels. The results showed that both groups did not show any significant changes in IFN- γ levels after 12 weeks of treatment. The conclusion of this research is that NAC administration did not affect IFN- γ levels in HIV / AIDS patients who were undergoing ARV treatment.

Keywords: HIV/AIDS, IFN- γ , NAC

1. Pendahuluan

Penularan virus HIV atau *Human Immunodeficiency Virus* hingga kini masih menjadi masalah kesehatan global baik di negara maju maupun berkembang seperti Indonesia. WHO mencatat sampai tahun 2017, HIV/AIDS diperkirakan telah menginfeksi 36,9 juta orang diseluruh dunia. Di Indonesia, HIV/AIDS diperkirakan telah menginfeksi sebanyak 640.000 ribu orang dengan prevalensi secara nasional pada orang dewasa sebesar 0,4%. Provinsi Sumatera selatan tercatat menjadi kota dengan kasus HIV/AIDS terbanyak ke empat di pulau sumatera dengan 2810 penderita.¹

Target utama virus HIV adalah CD4⁺. Virus akan menginfeksi sel T CD4⁺ dan akan mengganggu sistem imun sehingga dapat menyebabkan penurunan jumlah sel yang terinfeksi di dalam darah.² Berkurangnya sel T CD4⁺ di dalam aliran darah dapat menyebabkan berkurangnya subset sel efektor utama yaitu Th1 hal tersebut dapat menyebabkan penurunan sistem imun pada penderita HIV/AIDS. IFN- γ merupakan diferensiasi sel T CD4 naif ke subset Th1, menurunnya kadar IFN- γ akibat progresivitas HIV/AIDS yang dapat menyebabkan turunya kemampuan dalam melawan bakteri, meningkatkan kerusakan mukosa barrier, percepatan replikasi virus dan dapat menyebabkan kegagalan sistem imun.^{3,4} Selain adanya penurunan kadar sitokin, beberapa komplikasi infeksi HIV juga disebabkan oleh ketidakseimbangan oksidatif didalam tubuh.

2. Metode

Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar ganda yang dilakukan pada bulan Juli 2019 - Februari 2020 di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Subjek penelitian adalah semua pasien yang telah di diagnosis terinfeksi HIV/AIDS berusia 20-60 tahun yang mendapat obat anti retroviral (ARV), dan bersedia untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir informed consent. Kriteria eksklusi sampel

Stress oksidatif dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi prooksidan dan pertahanan antioksidan. Ketidakseimbangan tersebut bersifat merusak. Stress oksidatif dapat ditandai dengan berkurangnya kadar *glutathione* (GSH) dalam plasma. Beberapa penelitian menyebutkan Kadar GSH dalam eritrosit dan sel T mengalami penurunan sejalan dengan progresivitas HIV/AIDS yang terjadi.^{5,6}

N-asetilsistein adalah metabolit asam amino *cysteine*, bersama-sama dengan *glutamic acid* dan *glycine* akan membentuk antioksidan GSH.⁷ Beberapa penelitian menyebutkan GSH dapat menghambat replikasi virus HIV/AIDS dan juga dapat mempengaruhi produksi sitokin anti inflamasi seperti IL-10 dan sitokin proinflamasi seperti IFN- γ .^{8,9} Pemberian NAC diharapkan mampu menjadi suplemen tambahan yang dapat menambah manfaat bagi penderita HIV/AIDS yang mendapat terapi antiretroviral. Hingga saat ini, di Indonesia belum banyak publikasi penelitian yang meneliti manfaat pemberian NAC terutama kadar IFN- γ pada penderita HIV/AIDS. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian NAC dengan dosis sebanyak 600 mg/hari pada penderita HIV/AIDS yang sedang menjalani pengobatan ARV, dengan melakukan pengujian terhadap kadar IFN- γ .

yang meliputi : pasien dengan riwayat alergi terhadap NAC dan mengkonsumsi obat-obatan antioksidan selain NAC selama penelitian berlangsung. *Withdrawl* / drop out apabila penderita putus obat NAC, meninggal dunia, timbul efek samping sehingga pemberian obat NAC terpaksa dihentikan dan menghentikan keikutsertaannya sebelum penelitian selesai. Sampel sebanyak 32 orang penderita HIV yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

kemudian dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok Plasebo dan NAC sehingga tiap kelompok berjumlah 16 orang. Pasien dalam kelompok NAC diberi kapsul berisi NAC dengan dosis 3x200 mg/hari selama 2 minggu, pasien dalam kelompok plasebo, diberi kapsul berisi laktosa dengan dosis 3x200 mg/hari. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan RSUP dr. Mohammad Hoesin, Palembang.

Pemeriksaan kadar IFN- γ dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Jakarta Pusat. Pengambilan darah dilakukan sebanyak 2 kali. Pengambilan pertama dilakukan sebelum pemberian perlakuan dan pengambilan kedua dilakukan setelah perlakuan selesai. Darah

akan disentrifuse dan diambil serumnya untuk diperiksa.

Pemeriksaan kadar IFN- γ menggunakan metode ELISA. Data kadar IFN- γ akan dianalisa secara deskriptif untuk mengetahui perlakuan dan plasebo akan di uji menggunakan uji T tidak berpasangan atau uji Mann Whitney, sedangkan perbedaan rerata kadar IFN- γ sebelum dan setelah perlakuan akan di uji menggunakan uji T berpasangan atau uji Wilcoxon. Seluruh pengujian akan menggunakan derajat kepercayaan 95%. Pengujian dilakukan menggunakan software SPSS. Deviasinya pada setiap kelompok perlakuan. Perbedaan rerata kadar IFN- γ antar kelompok

3. Hasil

Sebagian besar sampel pada tiap kelompok berjenis kelamin laki-laki dan berusia 31-40 tahun. Sebagian besar pasien berada pada stadium 1, sebagian besar pasien tidak

memiliki komorbiditas dan baru menjalani pengobatan ARV < 1 tahun. Tidak ada perbedaan karakteristik sampel yang bermakna antara kelompok plasebo dan NAC (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel	Jumlah Sampel		P
	Plasebo	NAC	
Jenis Kelamin			
- Laki-Laki	12 (75%)	14 (87,5%)	0,654^a
- Perempuan	4 (25%)	2 (12,5%)	
Usia (Tahun)	35,63±1,45	37,06±1,79	0,629^b
- 20 - 30 tahun	5 (31,3%)	3 (18,8%)	
- 31 - 40 tahun	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
- 41 - 50 tahun	3 (18,8%)	3 (18,8%)	
- > 50 tahun	1 (6,3%)	1 (6,3%)	
Lama Pengobatan			
- < 1 tahun	6 (37,5%)	5 (31,3%)	0,719^c
- 1 - 3 tahun	3 (18,8%)	5 (31,3%)	
- 3 - 5 tahun	2 (12,5%)	3 (18,8%)	
- > 5 tahun	5 (31,3%)	3 (18,8%)	
Stadium			
- Stadium 1	10 (62,5%)	12 (75%)	0,446^c
- Stadium 2	4 (25%)	2 (12,5%)	
- Stadium 3	2 (12,5%)	2 (12,5%)	
Comorbidity			
- Tidak Ada	12 (75%)	14 (87,5%)	0,500^a
- Ada	4 (25%)	2 (12,5%)	

Ket: ^a Nilai *p* berdasarkan uji Fisher; ^b Nilai *p* berdasarkan uji T independent;

^c Nilai *p* berdasarkan uji Chi Square; Seluruh uji dilakukan pada tingkat kepercayaan 95%.

Kadar IFN- γ sampel diperiksa pada saat sebelum dan setelah perlakuan. Hasil uji menunjukkan adanya perubahan kadar IFN- γ setelah diberi perlakuan, namun perbedaan yang terjadi tidak signifikan ($p > 0,05$) pada kelompok NAC setelah perlakuan mengalami penurunan kadar IFN- γ sebesar 25,64% tetapi hasil statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang

bermakna sedangkan pada kelompok placebo setelah perlakuan mengalami peningkatan kadar sebesar 4,08%, tetapi hasil statistik juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar IFN- γ pada kelompok placebo dan NAC (tabel 2)

Tabel 2. Distribusi Kadar IFN- γ Sampel

Parameter	N	Median (Min-Maks)		P
		Placebo	NAC	
Kadar IFN - γ				
- . Sebelum	15	0,47 (0,20-7,73)	0,49 (0,21-14,83)	0,838 ^b
- . Setelah	15	0,49 (0,23-3,36)	0,39 (0,15-2,42)	0,653 ^b
p Sebelum vs Setelah		0,363 ^a	0,925 ^a	
- . Δ IFN- γ Sebelum dan Setelah		- 0,05(-4,37-0,45)	- 0,02 (-12,7-1,48)	0,653 ^b
- . % Δ IFN Sebelum dan Setelah		4,08	- 25,64	

Ket: ^a nilai p menggunakan uji Wilcoxon; ^b nilai p menggunakan uji Mann Whitney; nilai p pada $\alpha=0,05$. Tanda (-) menunjukkan penurunan kadar IFN- γ sampel.

4. Pembahasan

Interferon gamma (IFN- γ) yang disebut interferon tipe II diproduksi oleh sel T CD4, Sel CD8⁺ dan sel NK teraktivasi. Interferon gamma merupakan sitokin yang menjadi tanda khas subset Th1. IFN- γ dan terjadinya perubahan aktivasi subset sel Th, seperti halnya pada sel T CD4 yang diikat oleh glikoprotein HIV yang kemudian akan terjadi penghancuran limfoid deplesi sel T CD4. Disamping itu, terjadi disregulasi produk sitokin pada infeksi HIV/AIDS juga akan mengakibatkan perubahan aktivasi sel T CD4. Beberapa studi menunjukkan bahwa proporsi sel Th1 (sekresi IL-2 dan IFN- γ) menurun dan proporsi sel Th2-like (sekresi IL-4 dan IL-10) meningkat pada pasien HIV/AIDS. Perubahan ini dapat menjelaskan kerentanan pasien HIV/AIDS terhadap infeksi mikroba intraselular sehingga terjadi translokasi bakteri melewati barrier epithelial. Akibatnya, terjadi aktivasi immunkronis seiring progresifitas penyakit.^{10,11}

Pada penelitian ini, pengaruh pemberian *N*-asetylsistein terhadap kadar IFN- γ pada penderita HIV/AIDS yang menjalani pengobatan antiretroviral tidak terdapat perbedaan bermakna yang signifikan. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien HIV/AIDS dalam berbagai tahap infeksi telah mengurangi tingkat sistein dan glutathione, sitokin IFN- γ yang disekresi oleh sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, sel NK, dan makrofag sendiri akan mengaktivasi fungsi virus itu sendiri sehingga infeksi dapat dieliminasi dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan hilangnya demam, anoreksia dan kenaikan berat badan.

N-asetylsistein mempunyai sifat anti-inflamasi, induksi faktor transkripsi pro-inflamasi dari activator protein 1 (AP-1) dan NF- κ B dihambat oleh NAS. Faktor transkripsi ini telah diketahui muncul karena diinduksi sebagai respon terhadap stres oksidatif. Hal ini mendukung pendapat bahwa sifat anti-inflamasi dari NAC adalah karena mekanisme aksinya sebagai antioksidan.¹² seperti ROS scavenging dan dapat memperbaiki jalur NF- κ B. Jalur NF- κ B merupakan jalur yang berper

an dalam pengaturan berbagai sitokin, termasuk IFN- γ dengan cara mengontrol ekspresi sejumlah gennya. Efek antioksidan NAC dapat terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik, maupun sebagai prekursor glutation.¹³ Glutation merupakan suatu antioksidan yang dapat melindungi sel dari stress oksidatif. Glutation memiliki fungsi penting dalam reaktivitas imun dengan memodulasi proliferasi sel T, sintesis interleukin-2 dan dengan meningkatkan aktivitas sitotoksik dan sel T *Natural Killer*. Pada infeksi HIV, dapat terjadi penurunan kadar sistein dan GSH secara signifikan, akibatnya ROS akan meningkat secara signifikan.¹³ Pengaruh pemberian NAC akan meningkatkan kadar GSH, sehingga mampu menekan ROS yang beredar di dalam sel. Berkurangnya ROS ini dapat terjadi akibat aktivitas gugus thiol NAC secara langsung, maupun akibat meningkatnya GSH. Berkurangnya ROS akan memperbaiki dan menjaga jumlah CD4⁺ limfosit sehingga dapat memperbaiki produksi dari sitokin proinflamasi seperti IFN- γ .^{14,15}

Pada penelitian ini, rerata kadar IFN- γ pada kelompok NAC tidak berbeda signifikan dengan kelompok plasebo. Oleh karena itu, kami menduga pengaruh pemberian N-asetylsistein yang terjadi pada sampel lebih disebabkan oleh pengobatan ARV yang diberikan. Dugaan ini didasari oleh kenyataan bahwa sampel penelitian ini merupakan penderita HIV yang telah mendapat pengobatan ARV. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pengobatan ARV mempengaruhi hasil kadar IFN- γ .¹⁶ Meskipun demikian, pemberian NAC tampaknya mampu meningkatkan efektivitas ARV yang diberikan.¹⁷

Produksi IFN- γ yang muncul sebagai respon stimulasi sitokin memiliki durasi yang lebih tahan lama daripada yang muncul karena stimulasi TCR. IL-12 dan IL-18 bersinergi menginduksi IFN- γ melalui sebuah mekanisme yang melibatkan faktor transkripsi Stat4 dan NF- κ B.¹⁸ IFN- γ telah diketahui dapat menurunkan produksi (*downregulate*) IL-4

dan IL-10 oleh sel TH2.¹⁹ Namun menariknya, IFN- γ ternyata juga dapat meningkatkan polarisasi TH2 dan sel-sel yang memproduksi IL-4 bila IFN- γ muncul saat awal *priming* sel T.²⁰ IFN- γ juga dapat mengontrol produksi dan aktivasi sel Treg (CD4⁺/CD25⁺*regulatory T cell*). Tregs berfungsi untuk menekan berbagai macam respon imun dan juga menginduksi *immune tolerance*.²¹ Dengan adanya peran tambahan ini disertai dengan peran klasiknya sebagai sitokin pro-inflamasi, menunjukkan bahwa IFN- γ memiliki peran yang luas dalam meregulasi respon imun host.²²

5. Kesimpulan

Penelitian mengisyaratkan bahwa pemberian N-asetylsistein pada penderita HIV/AIDS yang menjalani pengobatan antiretroviral tidak mempengaruhi kadar Interferon- γ penderita HIV/AIDS tersebut. Dibutuhkan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk menarik kesimpulan yang lebih jelas tentang efek NAC pada penderita HIV/AIDS dalam pengobatan Antiretroviral dan dibutuhkan data jumlah virus (*viral load*), serta kadar GSH dan sistein pasien, sehingga dapat melihat efektivitas NAC dalam menekan jumlah virus serta mampu meningkatkan kadar GSH dan sistein sampel.

Penelitian ini dilakukan pada penderita HIV yang telah diobati ARV, sehingga efek NAC tidak terlalu terlihat. Penelitian ini juga peneliti tidak memiliki data jumlah virus (*viral load*), serta kadar GSH dan sistein pasien, sehingga tidak dapat melihat efektivitas NAC dalam menekan jumlah virus maupun meningkatkan kadar GSH dan sistein sampel. Selain itu, sampel dalam penelitian ini juga hanya berjumlah 32 orang yang terbagi dalam 2 kelompok. Oleh karena itu hanya memiliki sampel yang sangat sedikit sehingga tidak dapat diambil kesimpulan apakah kondisi tersebut disebabkan oleh perlakuan ataupun sebab yang lain.

Daftar Pustaka

1. Global HI V. AIDS statistics—2018 fact sheet. *Geneva: UNAIDS*. Published online 2019.
2. Ji J, Sahu GK, Braciale VL, Cloyd MW. HIV-1 induces IL-10 production in human monocytes via a CD4-independent pathway. *Int Immunol*. 2005;17(6):729-736.
3. Okoye AA, Picker LJ. CD 4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev*. 2013;254(1):54-64.
4. Arkhaesi N. KORELASI ANTARA KADAR VITAMIN A DAN IL-12 SERUM PADA ANAK DENGAN MALARIA ASIMTOMATIK DI DAERAH ENDEMIS MALARIA. *Media Med Muda*. 2016;1(2).
5. De Rosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG, et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(10):915-929.
6. Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG, et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94(5):1967-1972.
7. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150-159.
8. Borges-Santos MD, Moreto F, Pereira PCM, Ming-Yu Y, Burini RC. Plasma glutathione of HIV+ patients responded positively and differently to dietary supplementation with cysteine or glutamine. *Nutrition*. 2012;28(7-8):753-756.
9. Al-Shukaili A, Al-Abri S, Al-Ansari A, Monteil MA. Effect of N-acetyl-L-cysteine on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2009;9(1):70.
10. Tsai H-C, Velichko S, Hung L-Y, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013.
11. Valdivia A, Ly J, Gonzalez L, et al. Restoring cytokine balance in HIV-positive individuals with low CD4 T cell counts. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(9):905-918.
12. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2229-2242.
13. Atmoko WD, Purwanto B, Sugiarto S. Pengaruh Terapi N-Asetil Sistein terhadap Ekspresi Interleukin 17 dan Fibrosis Interstisial pada Mencit Nefritis Lupus. *Biomedika*. 2018;9(2).
14. Åkerlund B, Jarstrand C, Lindeke B, Sönnernborg A, Åkerblad A-C, Rasool O. Effect of N-acetylcysteine (NAC) treatment on HIV-1 infection: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(6):457-461.
15. Couret J, Chang TL. Reactive oxygen species in HIV infection. *EC Microbiol*. 2016;3(6):597.
16. Wahyudi H, Candradikusuma D, Budiarti N, Ismanoe G. Terapi ARV Meningkatkan Kadar IL-17 Serum pada Pasien HIV. *J Kedokt Brawijaya*. 2013;27(4):222-227.
17. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
18. Pratiwi Pe. Kadar Hemoglobin Pasien Human Immunodeficiency Virus (Hiv) Naive Yang Mendapat Terapi Mengandung Zidovudin Dalam 3 Bulan Pertama. Penelitian Analitik Observasional Longitudinal Prospektif Di Poli UPIPI RSUD Dr. Soetomo Surabaya Divisi Tropik-Infeksi. Published online 2019.
19. Nasronudin. Derajat Berat Infeksi HIV dan AIDS. In: *Pendekatan Biologi*

- Molekuler, Klinis Dan Sosial*. Surabaya: Airlangga University Press; 2007:22-23.
20. Miryanti YIPA, Sapei L, Budiono K, Indra S. Ekstraksi antioksidan dari kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Res Report-Engineering Sci*. 2011;2.
 21. Da'i M, Triharman F. Uji aktivitas penangkap radikal DPPH (1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil) isolat alfa mangostin kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Published online 2010.
 22. Wang N, Wang L, Wu Z, et al. Estimating the number of people living with HIV/AIDS in China: 2003–09. *Int J Epidemiol*. 2010;39(suppl_2):ii21-ii28.