



**AKTIVITAS ANTIVIRAL CURCUMIN TERHADAP  
VIRUS DENGUE**

**Studi Eksperimental In Vitro pada Galur Sel A549**

**LAPORAN HASIL  
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian Karya Tulis Ilmiah mahasiswa  
Program Strata – 1 Kedokteran Umum

**JONATHAN ALVIN NUGRAHA HALIM**

**22010112130167**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**2016**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH  
AKTIVITAS ANTIVIRAL CURCUMIN TERHADAP VIRUS DENGUE**

**Studi Eksperimental In Vitro pada Galur Sel A549**

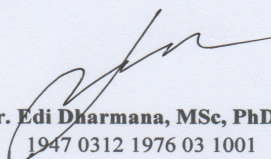
Disusun oleh

**JONATHAN ALVIN NUGRAHA HALIM  
22010112130167**

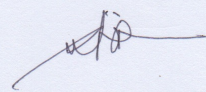
Telah disetujui

Semarang, 27 Juni 2016

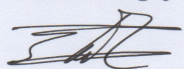
**Pembimbing I**

  
**Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK**  
1947 0312 1976 03 1001

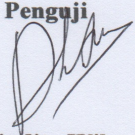
**Pembimbing II**

  
**dr. Rebriarina Hapsari, SpMK, MSc**  
1983 1001 2008 12 2005


**Ketua Penguji**

  
**Dr. dr. R Ay Kisdjamiatun RMD, MSc**  
1964 0130 1990 03 2001

**Penguji**

  
**dr. Dhega Anindita Wibowo, SpKK**  
1979 0123 2008 01 10

**Mengetahui,  
a.n. Dekan Fakultas Kedokteran  
Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter**

  
**dr. Farah Hendara Ningrum, SpRad(K)**  
NIP 1978 0627 2009 12 2001

## **PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Mahasiswa : Jonathan Alvin Nugraha Halim  
NIM : 22010112130167  
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi  
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Judul KTI : Aktivitas Antiviral Curcumin Terhadap Virus  
Dengue: Studi Eksperimental In Vitro Pada Galur  
Sel A549

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 27 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,

Jonathan Alvin Nugraha Halim

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik. Karya tulis ilmiah ini disusun guna mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Topik yang dipilih dalam karya tulis ini adalah kemampuan aniviral curcumin terhadap virus Dengue sehingga dapat memberikan dasar ilmu untuk menemukan solusi permasalahan infeksi virus Dengue

Karya tulis ini dapat diselesaikan atas bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan banyak terima kasih terutama kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang memimpin dan memberi arahan bagi seluruh civitas academica Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang menggerakkan dan mengayomi proses belajar mengajar di Fakultas Kedokteran UNDIP.
3. Direktur Lembaga Biologi Molekuler Eijkman Jakarta yang telah memberikan izin penelitian.
4. Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran dan membimbing dengan cermat dan sabar.
5. dr. Rebriarina Hapsari, SpMK, MSc selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu dan pikiran dan membimbing dengan sabar
6. Dr. dr. R Ay Kisdjiamiatun RMD, MSc selaku dosen penguji dalam ujian proposal dan ketua penguji pada ujian laporan hasil KTI.
7. dr. Dhega Anindita Wibowo, SpKK selaku dosen penguji dalam ujian laporan hasil KTI.
8. Tedjo Sasmono, PhD selaku Kepala Laboratorium Dengue Lembaga Biologi Molekuler Eijkman yang telah mengijinkan dan memberi masukan masukan dalam penelitian

9. Benediktus Yohan, M.Biomed.Sci selaku Senior Research Assisten Laboratorium Dengue Lembaga Biologi Molekuler Eijkman yang telah banyak membantu, membimbing dan memberikan ilmu dalam pengerjaan penelitian
10. Rahma Fitri Hayati, M.Sc dan Dionisius Denis, S.Si selaku Research Assisten Laboratorium Dengue Lembaga Biologi Molekuler Eijkman yang telah banyak membantu dan membagikan ilmu selama penelitian
11. Kedua orang tua, dr. Samsirun Halim, SpPD, KIC dan Dr. dr. Sotianingsih, SpPK atas doa, nafkah, dan nasihat yang diberikan kepada penulis.
12. Stefanie Natalia Halim dan Billy Kurniawan Halim yang terus memberi semangat.
13. Amanda Kristiani yang selalu berhasil membuat penulis tersenyum ketika hari tergelap sekalipun
14. Teman - teman sejawat khususnya angkatan 2012 yang saling mendukung dan membantu dalam pembuatan KTI
15. Serta pihak lain yang belum dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata semoga Tuhan memberkati semua yang telah berperan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini dan semoga dapat bermanfaat bagi kesehatan Indonesia. Terima kasih.

Semarang, 27 Juni 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT .....	xii
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1. Latar Belakang .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2 Permasalahan penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3. Tujuan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3.1 Tujuan Umum .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3.2 Tujuan khusus .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4 Manfaat Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.5 Orisinalitas Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1 Virus Dengue (DENV) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1 Filogeny DENV .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2 Struktur dan Genom DENV .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.3 Tropisme DENV .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.4 Siklus Replikasi DENV .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.5 <i>Ubiquitin Proteasome System</i> (UPS) dalam infeksi DENV ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>not defined.</b>	
2.1.6 Pengukuran Titer Virus Dengue .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2. Curcumin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1 Senyawa bioaktif curcumin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2 Aktivitas Antiviral Curcumin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3 Kerangka Teori .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4 Kerangka Konsep .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5 Hipotesis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.1 Hipotesis major .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5.2 Hipotesis minor .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1 Ruang Lingkup Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1.1 Ruang lingkup keilmuan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1.2 Ruang lingkup tempat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.1	Populasi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.2	Sampel .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.3	Besar Sampel .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5	Variabel Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.1	Variabel bebas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.2	Variabel tergantung .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6	Definisi Operasional .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.7	Alat dan Bahan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.7.1	Alat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.7.2	Bahan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8	Cara Pengumpulan Data .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8.1	Kultur Sel A549 .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8.2	Persiapan DENV .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8.3	Persiapan Curcumin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8.4	Uji aktivitas Antiviral Curcumin terhadap DENV .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
3.8.5	Pengukuran Titer Virus Setelah Perlakuan dengan Plaque Assay .....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>	
3.8.6	Mengukur Viabilitas Sel dengan MTT assay .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.9	Alur Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.10	Pengolahan dan Analisis Data .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.11	Keterbatasan Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.12	Etika Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV.	HASIL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1	Cell Toxicity Assay (MTT Assay) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2	Viabilitas Sel A549 Setelah Infeksi DENV dan Pemberian Curcumin .....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>	
4.3	Titer Virus Setelah Infeksi DENV dan Pemberian Curcumin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
BAB V.	PEMBAHASAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.1.	Curcumin A549 <i>Cell Toxicity Assay</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.2	Viabilitas Sel A549 Setelah Infeksi DENV dan Pemberian Curcumin .....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>	
5.3	Titer Virus Setelah Infeksi DENV dan Pemberian Curcumin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>defined.</b>	
BAB VI.	KESIMPULAN DAN SARAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.1	Kesimpulan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.2	Saran .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR PUSTAKA	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
LAMPIRAN	.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 2. Definisi Operasional .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 3. Jadwal Penelitian .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Philogeny Flaviviridae .....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 2. Gambar skematik genom DENV .....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 3. Grafik Pertumbuhan DENV-1 dan DENV-2 pada Berbagai Galur Sel ... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 4. Grafik Pertumbuhan DENV-3 dan DENV-4 pada Berbagai Galur Sel ... **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 5. Siklus Replikasi DENV.....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 6. Siklus Infeksi DENV dan Peran UPS dalam Infeksi DENV **Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 7. Rumus Kimia Curcumin .....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 8. Ringkasan aktivitas antiviral curcumin dan mekanismenya pada berbagai virus .....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 10. Hasil Curcumin Sel A549 Toxicity Assay .....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 11. Grafik Viabilitas Sel A549 Setelah Infeksi DENV dan Pemberian Curcumin .....**Error! Bookmark not defined.**
- Gambar 12. Hasil Pengaruh Curcumin Terhadap Titer Virus .....46
- Gambar 13. Analisis Statistik *One Way* Anova Titer Virus Full Time...**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR SINGKATAN

DENV	= Virus Dengue
DMSO	= <i>Dimethyl Sulfoxide</i>
DPH	= 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene
FBS	= Fetal Bovine Serum
MOI	= Multiplicity of Infection
RPMI	= Roswell Park Memmorial Institute
RT-PCR	= Real Time Polymerase Chain Reaction
UPS	= <i>Ubiquitin Proteasome System</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

## ABSTRAK

**Latar Belakang** Virus Dengue (DENV) adalah arbovirus yang secara geografis tersebar paling luas dan menjadi masalah besar seluruh dunia. Pengobatan infeksi DENV saat ini terbatas pada deteksi dini, penggantian cairan dan terapi simptomatik. Viral load sering dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien terinfeksi DENV, namun sampai saat ini belum ada obat antivirus berlisensi yang tersedia. Penelitian ini melihat efek antivirus curcumin, senyawa aktif utama dari kunyit (*Curcuma longa*), pada pertumbuhan DENV pada galur sel karsinoma epitel paru-paru manusia (A549).

**Metode** Penelitian ini melakukan uji toksisitas Curcumin pada sel A549 untuk menentukan konsentrasi curcumin yang digunakan berdasarkan konsentrasi sitotoksik (CC50) curcumin pada sel A549. Kelompok perlakuan dibedakan berdasarkan konsentrasi curcumin dan cara pemberian curcumin. Sel A549 diinfeksi dengan DENV-1 dengan *Multiplicity of Infection* = 1 dan sel diinkubasi dengan Curcumin pada dosis multi-subtoxic selama seluruh waktu inkubasi (*Full Time*) dan setelah virus masuk ke sel (*After Entry*). Sel yang terinfeksi diinkubasi dengan Curcumin selama 48 jam dan kemudian titer virus ditentukan dengan *Plaque Assay*.

**Hasil** Berdasarkan uji toksisitas curcumin pada sel A549, curcumin tidak akan mempengaruhi viabilitas sel-sel A549 secara signifikan pada konsentrasi hingga 50  $\mu\text{M}$  dengan  $\text{CC}_{50} = 151,19 \mu\text{M}$ . Hasil penelitian menunjukkan pemberian Curcumin pada sel yang terinfeksi DENV dapat mengurangi titer virus secara signifikan pada perlakuan *Full Time*, dengan  $\text{IC}_{50} = 20,383 \text{ pM}$ , tetapi hasil dari perlakuan *After Entry* menunjukkan penurunan titer virus yang tidak signifikan, dengan  $\text{IC}_{50} = 33,062 \mu\text{M}$ .

**Kesimpulan** Curcumin memiliki aktivitas antivirus terhadap infeksi DENV dan bisa memberikan pendekatan baru dalam terapi infeksi DENV.

**Kata Kunci** : Curcumin, Dengue, A549 cell

## ABSTRACT

**Introduction** Dengue virus (DENV) is the most geographically widespread arbovirus and a major worldwide problem. Viral load is associated with severity of the disease in the patients, but there is no licensed antiviral drug available. Consequently, the current treatment for DENV infection is limited to early detection, fluid replacement and symptomatic therapy. Therefore, antiviral drug should be more effective treatment. In this study, we investigated the antiviral effect of Curcumin, a major active constituent of turmeric (*Curcuma longa*), on DENV growth in human lung epithelial carcinoma (A549) cells line.

**Methods** Initially, we conducted Curcumin A549 cells toxicity assay to determine Curcumin's Cytotoxic Dose (CC50) in A549 cells. Then, we infected the cells with DENV-1 at multiplicity of infection = 1 and treated the cells with multi-subtoxic dose Curcumin during whole incubation (Full Time) and after the virus entry to the cells (After Entry). We incubated the infected cells with Curcumin for 48 H and latter, determined virus titer with Plaque Assay.

**Results** Based on Curcumin A549 cells toxicity assay, we found that Curcumin would not significantly affect A549 cells in concentration up to 50  $\mu\text{M}$  with CC50 = 151.19  $\mu\text{M}$ . The results showed treatment of DENV infected cells with Curcumin could significantly reduce virus titer in full time treatment, with IC50 = 20.383  $\mu\text{M}$ , but the results from After Entry treatment showed non-significant reduction in virus titer, with IC50 = 33.062  $\mu\text{M}$ .

**Conclusion** Curcumin has an antiviral activity against DENV infection and could provide new therapeutic approach for DENV infection.

**Keywords:** Curcumin, Dengue, A549 cell

