

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Dengue diklasifikasikan WHO sebagai ‘*most important mosquito-borne viral disease in the world*’ karena meluasnya daerah kejadian infeksi dan beban materil yang besar. Saat ini, sekitar 3,6 miliar orang hidup di daerah beriklim tropis dan subtropis yang merupakan daerah utama kejadian infeksi virus dengue. Diperkirakan 50 sampai 200 juta orang terinfeksi virus dengue setiap tahunnya dengan 500.000 orang diantaranya mengalami demam dengue berat (*Dengue Shock Syndrome*) dan 20.000 orang meninggal setiap tahunnya karena dengue. Dengue telah dinyatakan endemis pada 125 negara.<sup>1</sup> Indonesia adalah salah satu dari 125 negara tersebut dan berdasarkan catatan WHO rata-rata 129.435 kasus terjadi tiap tahunnya di Indonesia antara tahun 2004-2010.<sup>2</sup>

Virus dengue (DENV) termasuk dalam genus *Flavivirus* pada famili *Flaviviridae*. Ada 4 serotype DENV yaitu DENV-1, DENV-2, DENV3 dan DENV-4. Studi terakhir kemudian menemukan sebuah serotype baru yang diberi nama DENV-5.<sup>3</sup> Infeksi DENV ini dapat menyebabkan penyakit yang ringan (Demam Dengue) sampai keadaan yang berat (Demam Berdarah Berat dan *Dengue Shock Syndrome*).<sup>4</sup> Sel-sel fagosit mononuklear (monosit, makrofag, dendritic sel, sel

Langerhans) merupakan target primer dari DENV pada *in vivo*, sedangkan untuk model *in vitro*, berbagai galur sel telah terbukti dapat digunakan untuk melihat kemampuan infeksi dan siklus replikasi DENV. Yohan et al, melaporkan galur sel C6/36 (*A. albopictus*), galur sel mamalia Vero (*Cercopithecus aethiops, green monkey kidney*) dan galur sel manusia A549 (*human lung epithelial cell line*) sebagai galur sel yang paling sensitif terhadap *isolate* DENV.<sup>5</sup> Galur sel A549 digunakan dalam penelitian mengenai DENV didasarkan pada penemuan antigen virus pada makrofag dan sel endotel dari jaringan paru paru pasien yang terinfeksi DENV,<sup>6</sup> walaupun galur sel A549 berasal dari sel epitel paru-paru, replikasi DENV pada galur sel A549 lebih baik dibandingkan galur sel manusia lainnya, seperti HepG2, Sk-Hep1, K562, HeLa dll.<sup>7</sup>

Saat ini belum ada terapi antiviral maupun vaksinasi untuk DENV yang sudah berlisensi sehingga manajemen terapi saat ini hanya difokuskan dalam mendeteksi dini dengue dan terapi simptomatis dengan resusitasi cairan untuk kasus dengue berat.<sup>8</sup> Penelitian menunjukkan adanya korelasi langsung antara jumlah virus dalam darah selama fase viremia dan derajat keparahan infeksi DENV<sup>9</sup> oleh karena itu, penurunan viral load dengan menggunakan antiviral dianggap dapat mengurangi derajat keparahan penyakit.<sup>10</sup>

Indonesia merupakan negara yang sangat kaya oleh flora dan fauna. Dari berbagai tumbuhan yang ada di Indonesia beberapa tumbuhan tersebut memiliki khasiat bagi kesehatan. Obat herbal dianggap oleh masyarakat memiliki efek samping yang kecil dan mudah didapat, sehingga banyak dimanfaatkan oleh masyarakat negara berkembang termasuk Indonesia. Kunyit (*Curcuma longa*)

merupakan salah satu tanaman herbal yang telah digunakan secara luas sebagai bumbu masakan, pewarna dan obat berbagai penyakit. Kandungan aktif utama dari kunyit merupakan suatu senyawa non steroid polyphenol alami yang disebut curcumin.

Curcumin merupakan unsur curcuminoid pokok yang terdapat pada kunyit (65-80%), senyawa yang lain merupakan derivat curcumin yaitu desmethoxycurcumin (15-20%) dan bisdesmethoxycurcumin (5-15%).<sup>11</sup> Curcumin memiliki kemampuan biologis dan farmasi yang luas. Curcumin memiliki kemampuan anti-inflamasi, anti-angiogenesis, anti-neoplasia<sup>12</sup>, antibakteri serta antiviral<sup>13</sup> yang dibuktikan dengan kemampuan Curcumin menghambat infeksi *enveloped virus*.<sup>14</sup> Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa Curcumin juga memiliki kemampuan antiviral terhadap famili *Flaviviridae* yakni dapat menghambat infeksi Hepatitis C Virus dengan mencegah masuknya virus ke dalam sel dan memodulasi *envelope virus*.<sup>15</sup> Curcumin juga diketahui dapat menghambat *Ubiquitin Proteasome System*, sebuah sistem yang penting dalam degradasi protein pada siklus replikasi DENV.<sup>16</sup>

Menurut penelitian, konsentrasi curcumin setinggi 12g/hari masih dapat ditoleransi oleh manusia<sup>11</sup> namun, data mengenai toksisitas curcumin pada galur sel A549 masih terbatas. Kaushik et al hanya melaporkan bahwa konsentrasi curcumin hingga 50  $\mu\text{M}$  tidak menimbulkan penurunan viabilitas sel yang signifikan.<sup>17</sup> Berdasarkan data outbreak pada tahun 2015, diketahui DENV-1 mendominasi penyebab Demam Dengue<sup>18</sup>. Virus *wild strain* atau yang berasal dari alam diketahui memiliki karakteristik yang lebih sesuai dengan keadaan *in vivo* dibandingkan jenis

virus yang diperoleh dari laboratorium.<sup>19</sup> Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin membuktikan pengaruh antiviral curcumin pada infeksi DENV-1 secara in vitro pada galur sel A549.

## **1.2 Permasalahan penelitian**

Bagaimana kemampuan antiviral curcumin terhadap virus dengue pada kultur galur sel A549 ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan kemampuan antiviral curcumin terhadap virus dengue pada kultur galur sel A549.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menentukan konsentrasi toksik curcumin ( $CC_{50}$ ) pada galur sel A549.
2. Membuktikan pengaruh curcumin pada konsentrasi subtoksik terhadap viabilitas sel A549 pada infeksi virus dengue.
3. Membuktikan pengaruh curcumin terhadap titer virus pada infeksi virus dengue.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1. Bagi Ilmu pendidikan

Menambah bahan pembelajaran mengenai manfaat curcumin sebagai antiviral virus dengue.

##### 2. Bagi Penelitian

Menambah pengetahuan manfaat curcumin sebagai antiviral sebagai dasar penelitian selanjutnya.

##### 3. Bagi Masyarakat

Menambah pilihan terapi adjuvan dalam pengelolaan terapi demam berdarah dengue.

## 1.5 Orisinalitas Penelitian

Dengan memasukkan kata kunci curcumin dan dengue kedalam katalog E-prints, Pubmed dan google, kami menemukan beberapa penelitian yang membahas tentang topik penelitian kami.

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

Peneliti/tahun	Metode	Hasil
Leonardo Padilla-S, Andres Rodriguez, Maria M. Gonzales, Juan C. Gallego-G, Jhon C. Castano-O  /2013 <sup>16</sup>	Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vitro.	Curcumin mengurangi produksi replikasi DENV-2 pada sel BHK-21 berdasarkan konsentrasi. Pada konsentrasi 10 $\mu$ M curcumin secara bermakna menurunkan <i>plaque forming unit</i> . Pada konsentrasi 20 $\mu$ M didapatkan peningkatan bermakna jumlah Lys48 ubiquitin protein terkonjugasi dibandingkan sel yang tidak terinfeksi.

---

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian (lanjutan)

Peneliti/tahun	Metode	Hasil
Dewi Marbawati, Sitti Rahmah Umniyati / 2015 <sup>20</sup>	Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental in vitro.	Konsentrasi aman pada vero cell adalah 6.25 ppm. Berdasarkan hasil <i>immunocytochemistry</i> pada vero cell curcumin dapat mengurangi <i>positive rate</i> antigen infeksi DENV-2 pada inkubasi satu dan tiga hari.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah:

- a. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang menggunakan galur sel yang berasal dari manusia yakni A549, sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan galur sel kera (Vero) ataupun hamster (BHK21).
- b. Penelitian ini menggunakan DENV-1 sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan DENV-2.
- c. Penelitian ini melihat pengaruh curcumin terhadap titer virus DENV dan viabilitas sel pada infeksi Dengue.

