



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201930655, 22 Februari 2019

Pencipta

Nama : **Dr. dr. Tonny Loho, DMM., SpPK(K), dr. Alida Roswita Harahap, DMM., SpPK(K), PhD., , dkk**
Alamat : Jl. Kemanggisan Utama II/No.41, Jakarta Barat, Dki Jakarta, 11480
Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Universitas Indonesia**
Alamat : Gedung Pusat Administrasi, Lantai II, Kampus UI, Depok, Depok, Jawa Barat, 16424
Kewarganegaraan : Indonesia
Jenis Ciptaan : **Karya Ilmiah**
Judul Ciptaan : **Usulan Mekanisme Kerusakan Sel Hati Huh7 Secara In Vitro Pada Infeksi Dengue Virus Subtipe 2 (DENV-2)**
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 7 Januari 2019, di Depok
Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.
Nomor pencatatan : 000135693

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

LAMPIRAN PENCIPTA

No	Nama	Alamat
1	Dr. dr. Tonny Loho, DMM., SpPK(K)	Jl. Kemanggisan Utama II/No.41
2	dr. Alida Roswita Harahap, DMM., SpPK(K), PhD.	Jl. Tumaritis No.15 Cilandak
3	Dra. Beti Ernawati Dewi, PhD.	Telaga Golf Blok B1/10, Sawangan
4	Prof. dr. Djoko Widodo, SpPD, KPTI	Jl. Utama Raya No.5 Duren Sawit
5	Dr. dr. Leonard Nainggolan, SpPD, KPTI	Jl. Rawamangun Muka VIII/ No.7 Pulo Gadung
6	dr. Nurhayati Chairani Siregar SpPA(K), PhD.	Apartemen Taman Rasuna U.0812H Setia Budi
7	Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD, KGEH	Jl. Gedung Hijau VI/ No.6 Pondok Pinang
8	Prof. Dr. dr. Rianto Setyabudi, SpFK	Jl. Agung Permai X/No.2 Sunter Agung, Tanjung Priok
9	Prof. Dr. dr. Ida Parwati, SpPK(K), PhD.	Jl. Venus Timur XIII/ No.3 Rancasari





UNIVERSITAS INDONESIA

**USULAN MEKANISME KERUSAKAN SEL HATI HUH7
SECARA *IN VITRO* PADA INFEKSI DENGUE VIRUS
SUBTIPE 2 (DENV-2) GALUR NEW GUINEA C**

TONNY LOHO

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM DOKTOR BIDANG ILMU KEDOKTERAN
JAKARTA**

ABSTRAK

Latar belakang: Kerusakan sel hati pada infeksi virus dengue (DENV) dimanifestasikan oleh peningkatan enzim-enzim hati, seperti aspartat transaminase (AST) dan alanin transaminase (ALT). Diduga ada mekanisme langsung dan tidak langsung sebagai patogenesisnya, tetapi belum jelas mekanisme mana yang terjadi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan mekanisme kerusakan sel hati secara langsung dan tidak langsung selama infeksi DENV secara *in vitro*.

Bahan dan cara: Penelitian ini menggunakan sel hepatoma Huh7 dan DENV-2 galur NGC. Dosis optimal DENV-2 dipilih dari tiga dosis, yaitu 1.0 *multiplicity of infection* (moi), 0,1 moi dan 0,01 moi. Inkubasi dilakukan selama 24, 48, dan 72 jam, setelah itu dilakukan pengukuran tingkat aktivitas AST untuk menentukan ada tidaknya kerusakan sel hati. Efek langsung diuji dengan penambahan DENV-2 dalam tiga dosis yang meningkat pada sel-sel Huh7. Efek tidak langsung diuji dengan beberapa perlakuan pada sel-sel Huh7: penambahan antibodi anti-NS1, anti-NS1 + komplemen, anti-NS1+ komplemen + DENV-2, *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) dari pasien dengan riwayat dengue, PBMC + DENV-2, dan sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Kontrolnya adalah se-sel Huh7 tanpa perlakuan.

Hasil: Peningkatan AST yang bermakna tampak pada sel-sel Huh7 yang diberi DENV-2 pada dosis 1 moi sejak inkubasi 24 jam dan dosis 0.1 moi hanya setelah 72 jam inkubasi. Peningkatan AST juga tampak pada sel-sel yang diberi anti-NS1 + komplemen (tanpa DENV-2). Tingkat aktivitas AST yang tidak berbeda bermakna atau lebih rendah dibandingkan kontrol terjadi pada kelompok perlakuan lainnya.

Kesimpulan: Efek langsung infeksi DENV-2 pada sel-sel Huh7 bersifat destruktif pada *viral load* yang tinggi. Pada *viral load* rendah, infeksi bersifat protektif selama 48 jam pertama dan destruktif setelah 72 jam inkubasi. Efek tidak langsung kerusakan sel hati hanya tampak pada respons imun humoral, yaitu interaksi antara antibodi anti-NS1 dan antigen permukaan sel Huh7 (*molecular mimicry*). Pemberian DENV-2 dapat bersifat protektif pada awal infeksi karena virus membutuhkan sel-sel hati yang utuh untuk replikasinya.

Kata kunci: aspartat transaminase, DENV-2, infeksi dengue, kerusakan sel hati, sel hati Huh7, *viral load*.

ABSTRACT

Background: Liver cell damage in dengue virus (DENV) infection is manifested by increased liver enzyme activities, such as aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT). Direct and indirect mechanisms have been hypothesized to explain the underlying pathogenesis, but the exact mechanism is still unclear.

Objective: This study was aimed to prove the direct and indirect mechanisms of liver cell damage during DENV infection using *in vitro* experiments.

Material and methods: The human hepatoma cell lines Huh7 and DENV-2 NGC strain were used. Optimal dose of DENV-2 infection was selected from three dosages, i.e. 1.0 multiplicity of infection (moi), 0.1 moi and 0.01 moi. Incubation was set for 24, 48, and 72 hours and AST activity levels were measured afterwards to define liver cell damage. Direct effect was tested by the addition of DENV-2 in three increasing dose on Huh7 cells. Indirect effects were assessed using several treatments on Huh7 cells: the addition of antibody anti-NS1, anti-NS1 + complement, anti-NS1 + complement + DENV-2, peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from a patient with a history of dengue infection, PBMC + DENV-2, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Control was Huh7 cells without any treatment.

Results: Significantly higher AST levels were found in Huh7 cells added by DENV-2 1 moi since 24-hour incubation and 0.1 moi only after 72-hour incubation. Significantly higher AST levels were also observed in cells treated with anti-NS1 + complement (without DENV-2). Not significantly changed or reduced AST levels occur in the other treatment groups compared to control.

Conclusion: Direct effect of DENV-2 infection on Huh7 cells is destructive at high viral load, while at low viral load, it is protective during the first 48 hours and become destructive after 72 hours of incubation. Indirect effect of liver cell damage is shown only in humoral immune response, i.e. the interaction of anti-NS1 antibody on surface antigen of Huh7 cells (molecular mimicry). The addition of DENV-2 may be protective at the beginning of infection because the virus needs intact liver cells for its replication.

Key words: aspartate transaminase, dengue infection, DENV-2, Huh7 liver cells, liver cell damage, viral load.

RINGKASAN

LATAR BELAKANG

Infeksi virus dengue (DENV) pada manusia menyebabkan kerusakan sel hati (hepatosit) yang bermanifestasi sebagai pembesaran hati dan peningkatan aktivitas enzim-enzim hati, seperti aspartat transaminase (AST) dan alanin transaminase (ALT).¹ Mula-mula DENV akan menempel pada hepatosit, kemudian masuk ke dalamnya. Di dalam sel hati, DENV akan berkembang biak (replikasi) dan memicu ekspresi antigen NS-1 di permukaan hepatosit. Selain itu, infeksi DENV akan mengaktifasi faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) yang menyebabkan disfungsi bioenergi di mitokondria sehingga terjadi apoptosis dan nekrosis hepatosit.² Akibat nekrosis hepatosit, maka AST dan ALT akan keluar dari sel dan masuk ke dalam sirkulasi.³

Ada berbagai hipotesis yang sudah diajukan tentang patogenesis infeksi DENV secara umum⁴ untuk menjelaskan variasi klinis dan derajat keparahan penyakit mulai dari demam dengue, demam berdarah dengue (DBD), sampai sindrom renjatan dengue (SRD). Namun, mekanisme khusus yang menyebabkan kerusakan hati belum sepenuhnya jelas. Secara garis besar, patogenesis kerusakan hati pada infeksi DENV dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu efek langsung infeksi virus dalam sel hati dan efek tidak langsung yang diperantarai sistem imun.

Efek langsung ditentukan oleh virulensi virus, yaitu kemampuan virus untuk menimbulkan penyakit pada pejamu. Efek tidak langsung dibagi menjadi dua golongan, yaitu: respons imunologik humoral dan respons imunologik selular. Efek respons imunologik humoral mencakup beberapa hipotesis yaitu *antibody-dependent enhancement* (ADE), aktivasi sistem komplemen, autoimunitas sesaat (molekular mimikri), dan faktor-faktor terlarut (badai sitokin).

Hipotesis ADE hanya dapat diteliti secara *in vivo*. Namun, penelitian *in vivo* pada pasien dengue memerlukan biopsi hati yang tidak dapat dilakukan karena kecenderungan perdarahan dan koagulopati. Selain itu, sampai kini belum ada hewan coba yang memiliki respons infeksi DENV sama seperti manusia. Oleh karena itu, dilakukan studi *in vitro* untuk menguji hipotesis mekanisme kerusakan hati lainnya.

Studi *in vitro* dilakukan pada biakan sel hati. Ada beberapa galur biakan sel hati yang dapat dibagi menjadi galur primer dan galur sekunder. Penggunaan galur primer untuk studi *in vitro* memiliki banyak kendala dalam pemeliharaannya sehingga jarang digunakan. Galur sekunder sangat banyak jenisnya, seperti HepG2, HA22T, Hep3B, PLC, dan Huh7. Replikasi DENV-2 paling banyak terjadi pada galur sel hati Huh7 dan PLC.⁵ Selain itu, kedua galur sel hati tersebut memperlihatkan efek sitopatik tertinggi yang ditandai oleh peningkatan AST dalam medium. DENV-2 merupakan subtype yang paling sering menyebabkan infeksi di Indonesia.

PEMBAHASAN

Dalam usulan ini, mekanisme kerusakan hati setelah infeksi DENV diperlihatkan dari hasil studi *in vitro* pada biakan sel hati Huh7 yang diberi beberapa perlakuan berbeda. Mekanisme kerusakan sel hati secara langsung dapat dilihat dengan menginfeksi biakan sel Huh7 dengan DENV-2, sedangkan patogenesis kerusakan sel hati secara tidak langsung dilihat dengan memberikan perlakuan tambahan, yaitu penambahan antibodi terhadap protein non-struktural 1 (NS-1), sel mononuklir darah perifer pasien dengan riwayat dengue (imunitas selular), dan sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α).

Sel Huh7 ditanam dengan densitas 2×10^4 sel per sumur (dalam plat 96 sumur), masing-masing dalam 100 μ L *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) lengkap, yang ditambah *fetal bovine serum* (FBS) 2%. Sel diinkubasi selama 24, 48 dan 72 jam pada suhu 37 °C dengan 5% karbondioksida (CO₂). Biakan sel Huh7 mendapat beberapa perlakuan sebagai bentuk eksperimen. Sebagai kontrol adalah biakan sel Huh7 tanpa perlakuan.

Hasil penelitian mendapatkan bahwa kerusakan sel hati Huh7 dapat terjadi secara langsung dan makin meningkat secara bermakna mulai dari masa inkubasi 24, 48, dan 72 jam pada infeksi DENV-2 dosis 1,0 *multiplicity of infection* (moi). Pada dosis kecil (0,1 moi), infeksi DENV-2 baru menimbulkan kerusakan setelah 72 jam pasca inkubasi. Pada dosis yang sangat kecil (0,01), infeksi DENV-2 tidak menimbulkan kerusakan sampai 72 jam pasca inkubasi. Sesuai teori *unfolded protein response*,⁶ ketika jumlah virus masih sedikit, maka virus tidak akan merusak sel yang terinfeksi tetapi akan berusaha mempertahankan fungsi sel selama mungkin, untuk digunakan

memproduksi komponen virus sehingga virus dapat memperbanyak dirinya. Setelah virus mencapai jumlah tertentu, barulah virus akan merusak sel pejamu.

Efek tidak langsung kerusakan sel hati akibat imunitas humoral diuji dengan melihat efek antibodi anti-NS-1 plus komplemen dengan infeksi DENV-2 (hipotesis aktivasi komplemen) atau tanpa infeksi DENV-2 (hipotesis *molecular mimicry*). Hasil eksperimen memperlihatkan bahwa kerusakan sel hati dapat terjadi karena interaksi antibodi NS-1 dan komplemen tanpa infeksi DENV-2, sehingga hipotesis *molecular mimicry* terbukti terjadi secara *in vitro*. Antibodi NS-1 akan bereaksi dengan bagian tertentu sel hati Huh7 yang mirip dengan antigen DENV-2 sehingga terbentuk kompleks antigen-antibodi yang mengaktifkan komplemen dan menyebabkan cedera sel hati.⁷

Jika terdapat infeksi DENV-2, kerusakan hati yang sudah terjadi tidak bertambah dengan adanya aktivitas komplemen. Kerusakan sel hati Huh7 bahkan lebih rendah pada pemberian antibodi NS-1, komplemen dan DENV-2 dibandingkan pemberian antibodi NS-1 dan komplemen saja. Hal ini memberi kesan bahwa DENV-2 memiliki efek anti-apoptotik melalui mekanisme *unfolded protein response*⁶ atau DENV-2 memiliki protein baik yang bersifat pro- maupun anti-apoptotik seperti pada virus hepatitis C, yaitu protein inti dan NS 5A.^{8,9}

Efek tidak langsung kerusakan sel hati akibat imunitas selular diuji dengan melihat efek pemberian *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) dari pasien yang pernah terinfeksi DENV pada sel hati tanpa infeksi DENV-2 (hipotesis *molecular mimicry* yang diperantarai oleh sel T memori) dan dengan infeksi DENV-2 (hipotesis respons imun yang diperantarai sel T sitotoksik).

Hasil eksperimen memperlihatkan bahwa aktivitas enzim-enzim hati (AST dan ALT) lebih rendah bermakna pada pemberian PBMC pasien dengan atau tanpa infeksi DENV-2. Hasil ini memberi kesan bahwa *molecular mimicry* hanya tidak terjadi pada respons imunologi selular yang diperantarai oleh sel T memori. Infeksi DENV-2 juga tidak memicu peningkatan aktivitas enzim-enzim hati yang mungkin disebabkan karena efek anti-apoptotik karena digunakan infeksi dosis kecil (0,1 moi). Aktivitas enzim-enzim hati yang tampak menurun dapat disebabkan karena proses fagositosis

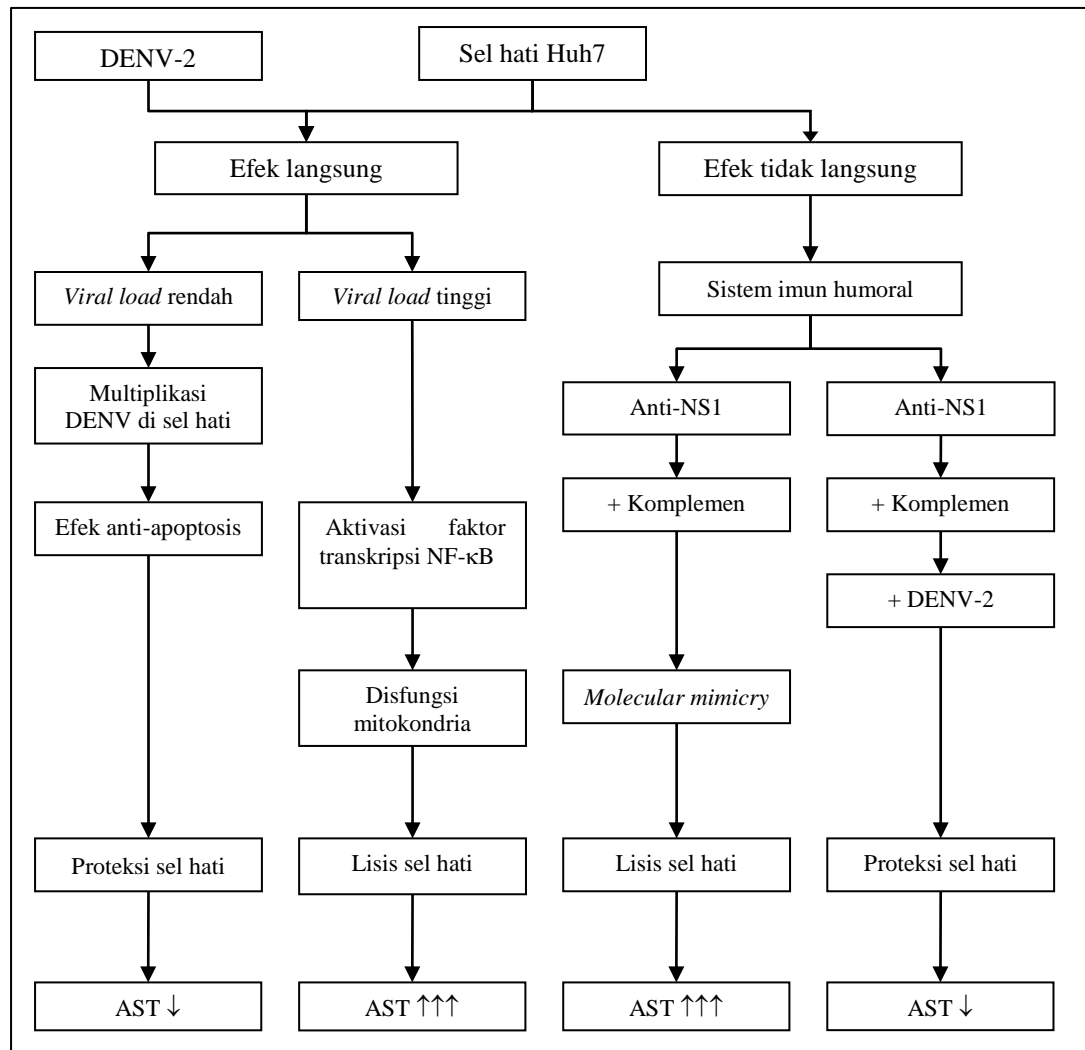
sel hati Huh7 oleh PBMC sebelum sel tersebut lisis dan mengeluarkan enzim-enzim hati ke dalam medium.¹⁰

Efek tidak langsung kerusakan sel hati akibat badai sitokin dalam penelitian ini hanya dilakukan terhadap efek TNF- α , yang merupakan sitokin pro-inflamasi terbanyak pada infeksi DENV. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa kerusakan hati ternyata lebih rendah pada pemberian TNF α . Kemungkinan hal ini disebabkan dosis TNF α yang terlalu kecil (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Namun, ada teori yang menyatakan bahwa di sel hati, TNF- α juga dapat berkontribusi terhadap perbaikan fungsi hati dengan cara mengaktifkan proliferasi sel hati dan regenerasi hati.¹¹ Selain itu, TNF α dapat mengaktifkan NF- κB di sel hati dan menimbulkan efek anti-apoptosis.¹²

SIMPULAN

Kerusakan sel hati setelah infeksi DENV dapat disebabkan oleh efek langsung virulensi virus dan juga oleh efek tidak langsung yang diperantarai oleh aktivasi sistem imun humoral. Aktivasi sistem imun selular dan peran sitokin TNF α tidak terbukti terjadi dalam penelitian ini. Infeksi DENV pada sel hati dapat menyebabkan kerusakan hati yang tergantung dosis dan lamanya pajanan. Makin banyak jumlah virus, makin cepat pula terjadinya kerusakan hati. Pada dosis kecil, DENV akan berkembang biak dalam 24 sampai 48 jam pertama dan baru menyebabkan kerusakan sel hati setelah 72 jam ketika jumlahnya telah banyak. Kerusakan hati secara tidak langsung diperantarai oleh sistem imun humoral yaitu *molecular mimicry* yang diperantarai antibodi NS-1 dan aktivasi komplemen.

Yang akan diajukan sebagai Hak Cipta adalah sebagai berikut:



Kepustakaan

1. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect.* 2000;2(9):1041-50.
2. El-Bacha T, Midlej V, Pereira da Silva AP, Silva da Costa L, Benchimol M, Galina A, et al. Mitochondrial and bioenergetic dysfunction in human hepatic cells infected with dengue 2 virus. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(10):1158-66.
3. Marianneau P, Cardona A, Edelman L, Deubel V, Despres P. Dengue virus replication in human hepatoma cells activates NF-kappaB which in turn induces apoptotic cell death. *J Virol.* 1997;71(4):3244-9.
4. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):564-81.
5. Lin YL, Liu CC, Lei HY, Yeh TM, Lin YS, Chen RM, et al. Infection of five human liver cell lines by dengue-2 virus. *J Med Virol.* 2000;60(4):425-31.
6. Pena J, Harris E. Dengue virus modulates the unfolded protein response in a time-dependent manner. *J Biol Chem.* 2011;286(16):14226-36.
7. Lin CF, Wan SW, Chen MC, Lin SC, Cheng CC, Chiu SC, et al. Liver injury caused by antibodies against dengue virus nonstructural protein 1 in a murine model. *Lab Invest.* 2008;88(10):1079-89.
8. Bantel H, Schulze-Osthoff K. Apoptosis in hepatitis C virus infection. *Cell Death Differ.* 2003;10 Suppl 1:S48-58.
9. Fischer R, Baumert T, Blum HE. Hepatitis C virus infection and apoptosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(36):4865-72.
10. Lauber K, Blumenthal SG, Waibel M, Wesselborg S. Clearance of apoptotic cells: getting rid of the corpses. *Mol Cell.* 2004;14(3):277-87.
11. Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(4):G583-9.
12. Nagaki M, Naiki T, Brenner DA, Osawa Y, Imose M, Hayashi H, et al. Tumor necrosis factor alpha prevents tumor necrosis factor receptor-mediated mouse hepatocyte apoptosis, but not fas-mediated apoptosis: role of nuclear factor-kappaB. *Hepatology.* 2000;32(6):1272-9.

SURAT PENGALIHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

1. Nama : Dr. dr. Tonny Loho, DMM, SpPK(K)
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Kemanggisan Utama II/no. 41, Jakarta Barat 11480
NIK/NIP : 3173070407530008

2. Nama : dr. Alida Roswita Harahap, DMM, SpPK(K), PhD
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Tumaritis no. 15, Cilandak, Jakarta Selatan
NIK/NIP : 3174064703490002

3. Nama : Dra. Beti Ernawati Dewi, PhD
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Telaga Golf Blok B1/10, Kecamatan Sawangan
NIK/NIP : 3276036902680002

4. Nama : Prof. dr. Djoko Widodo, SpPD, KPTI
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Utama Raya no. 5, Kecamatan Duren Sawit, Jakarta Timur
NIK/NIP : 3175071303481001

5. Nama : Dr. dr. Leonard Nainggolan, SpPD, KPTI
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Rawamangun Muka VIII/no.7, Kecamatan Pulo Gadung
NIK/NIP : 3175021502630003

6. Nama : dr. Nuryati Chairani Siregar SpPA(K), PhD
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Apartemen Taman Rasuna U.0812H, Kecamatan Setia Budi
NIK/NIP : 3174025203540002

7. Nama : Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD, KGEH
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Gedung Hijau VI/no. 6, Pondok Pinang, Jakarta Selatan
NIK/NIP : 3174051706620011

8. Nama : Prof. Dr. dr. Rianto Setyabudi, SpFK
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Agung Permai X/no. 2, Sunter Agung, Kecamatan Tanjung Priok
NIK/NIP : 3172022509480005

9. Nama : Prof. Dr. dr. Ida Parwati, SpPK(K), PhD
Pekerjaan : Dosen/Peneliti Fakultas Kedokteran UI
Alamat : Jl. Venus Timur XIII/no. 3, Kecamatan Rancasari, Bandung
NIK/NIP : 3273236912540001

yang selanjutnya disebut sebagai **PIHAK PERTAMA**

dan

Nama : Universitas Indonesia
Dalam hal ini diwakili oleh Dr. agr. Taufiq W. Priambodo, M.Sc., sebagai Direktur Inovasi dan Inkubator Bisnis sesuai dengan SK Rektor No. 0251/SK/R/UI/2017 tentang Pengangkatan Direktur Inovasi dan Inkubator Bisnis Universitas Indonesia dan Peraturan Rektor No. 18 Tahun 2015 tentang Pengelolaan Kekayaan Intelektual Universitas Indonesia.

Alamat : Gedung *Integrated Laboratory and Research Center* (ILRC) UI, Lantai 1, Kampus Baru UI Depok 16424. Tel: 021-2912 0931.

yang selanjutnya disebut sebagai **PIHAK KEDUA**.

Masing-masing Pihak atau Para Pihak di atas dengan ini menyatakan sebagai berikut:

1. Bahwa **PIHAK PERTAMA** adalah Pencipta atas “Usulan Mekanisme Kerusakan Sel Hati Huh7 secara *In Vitro* pada Infeksi Dengue Virus Subtipe 2 (DENV-2);
2. Bahwa karya tulis ciptaan **PIHAK PERTAMA** tersebut diciptakan dengan “Dukungan UI” yaitu segala bentuk dukungan untuk menghasilkan Kekayaan Intelektual, baik berupa finansial atau dukungan lainnya, baik secara langsung maupun yang disalurkan melalui UI atau dengan menggunakan nama UI, penggunaan substansial Sumber Daya UI, dan/atau bimbingan atau adanya masukan secara intelektual dari Dosen, Tenaga Kependidikan, dan/atau Peneliti di lingkungan UI, sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 angka 20, dan berdasarkan Pasal 4 Peraturan Rektor Universitas Indonesia No. 18 Tahun 2015 tentang Pengelolaan Kekayaan Intelektual Universitas Indonesia, oleh karenanya Universitas Indonesia memiliki Hak Cipta atas karya tulis tersebut;
3. Bahwa **PIHAK PERTAMA** mengalihkan kepada **PIHAK KEDUA** dan sebaliknya **PIHAK KEDUA** menerima dari **PIHAK PERTAMA**, Hak Cipta atas karya tulis tersebut, yang mencakup pengalihan wewenang pengelolaan perlindungan atas Ciptaan tersebut, termasuk pengalihan hak ekonomi atas ciptaan tersebut, baik keseluruhan ataupun sebagian secara bersama-sama kepada pihak-pihak lain;
4. Bahwa sesuai dengan Pasal 17 ayat (4) Peraturan Rektor Universitas Indonesia No. 18 Tahun 2015 tentang Pengelolaan Kekayaan Intelektual Universitas Indonesia, **PIHAK PERTAMA** akan mendapatkan seluruh pembayaran royalti atas komersialisasi ciptaan karya tulis tersebut oleh **PIHAK KEDUA**;
5. Bahwa **PIHAK PERTAMA** menjamin karya tulis ciptaannya tersebut tidak meniru atau melanggar Hak Cipta atau Karya Intelektual milik pihak lain serta ciptaan tersebut tidak pernah dan tidak sedang dalam sengketa Pidana dan/atau Perdata baik di Peradilan atau di luar Peradilan;
6. Bahwa **PIHAK PERTAMA** menjamin membebaskan **PIHAK KEDUA** dari segala tuntutan Pihak Ketiga terkait dugaan pelanggaran Hak Cipta yang dilakukan oleh **PIHAK PERTAMA** atas penciptaan karya tulis tersebut.

Demikian Surat Pengalihan Hak Cipta ini dibuat secara sadar dan sukarela, tanpa paksaan dari pihak manapun untuk dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Depok, Juli 2018

PIHAK PERTAMA

PIHAK KEDUA

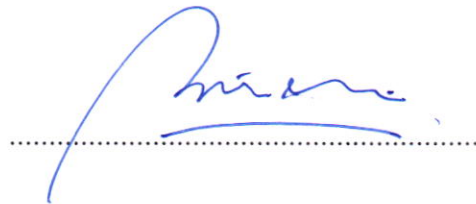
Dr. dr. Tonny Loho, DMM, SpPK(K)

Dr. agr. Taufiq Q. Priambodo, M.Sc.

dr. Alida Roswita Harahap, DMM, PhD, SpPK(K)



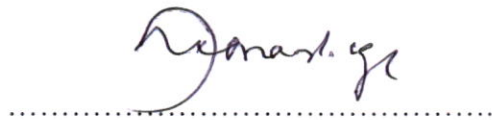
Dra. Beti Ernawati Dewi, PhD



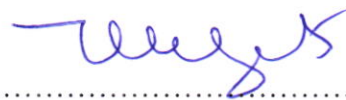
Prof. dr. Djoko Widodo, DTMH, SpPD, KPTI



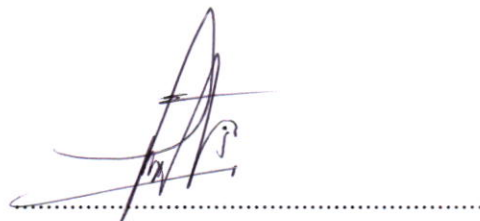
Dr. dr. Leonard Nainggolan, SpPD, KPTI



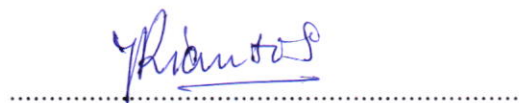
dr. Nuryati Chairani Siregar, MS, PhD, SpPA(K)



Dr. dr. Rino Alvani Gani, SpPD, KGEH



Prof. Dr. dr. Rianto Setyabudi, SpFK



Prof. Dr. dr. Ida Parwati, SpPK(K), PhD

