

KARYA TULIS ILMIAH

***VIRTUAL SCREENING* SENYAWA AKTIVATOR POTENSIAL ENZIM
SIRTUIN-3 TERKAIT KANKER ORAL DARI ENSIKLOPEDI TANAMAN
OBAT INDONESIA DENGAN METODE *MOLECULAR DOCKING*
PLANTS**

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat
Sarjana Farmasi pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**



MALA HIKMAWAN PRIMANA

20110350021

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

2015

HALAMAN PENGESAHAN KTI

VIRTUAL SCREENING SENYAWA AKTIVATOR POTENSIAL ENZIM
SIRTUIN-3 TERKAIT KANKER ORAL DARI ENSIKLOPEDI TANAMAN
OBAT INDONESIA DENGAN METODE *MOLECULAR DOCKING PLANTS*

Disusun oleh:

MALA HIKMAWAN PRIMANA

20110350021

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal September 2014

Dosen Pembimbing

Hari Widada, M.Sc., Apt.

NIK: 1977 0721 201004 173120

Dosen Penguji 1

Dosen Penguji 2

Sabtanti Harimurti, Ph.D., Apt

NIK: 1973 0223 201310 173127

Dra. Sri Kadarinah., Apt

NIK: 201202

Mengetahui,

Kepala Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Dra. Salmah Orbayinah, M. Kes., Apt.

NIK: 1968 0229 199409 173008

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mala Hikmawan Primana
NIM : 2011 035 0021
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, September 2014

Yang membuat pernyataan

Mala Hikmawan Primana

NIM: 2011 035 0021

MOTTO

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras untuk (urusan yang lain).

(QS. Al-Insyirah: 5-7)

Man Jadda Wajada

“Barang siapa bersungguh-sungguh maka dia akan berhasil”

(Nabi Muhammad SAW)

Kalau manusia mau berupaya keras penuh semangat untuk mencari kebenaran, maka dia akan mendapat nilai tidak terhingga.

(Albert Einstein 1904-1955)

Kualitas itu lebih penting daripada kuantitas. Satu home run lebih baik daripada dua doubles.

(Steve Jobs 1955-2011)

Warisan cita-cita, takdir waktu, impian manusia adalah hal yang tidak akan pernah berakhir. Selama manusia terus mencari arti kebebasannya, hal ini tidak akan

pernah bisa dicegah.

(Eiichiro Oda)

PERSEMBAHAN

Sebagai rasa syukur atas segala nikmat yang diberikan Allah SWT, Saya persembahkan Karya Tulis Ilmiah ini kepada orang-orang yang Saya sayangi.

Kepada kedua orang tua Saya (Drs. H. Kesipudin & Hj. Sri Hidayati) yang tidak pernah lelah mengasuh dan mendidik Saya sejak lahir hingga saat ini, dan selalu mendoakan Saya agar menjadi orang yang berhasil. Kakek dan nenek Saya tercinta {(H. Hidayatullah Akbar (alm) & Hj. Sutiah Nur (alm)} yang tidak pernah bosan mengingatkan Saya untuk taat beribadah, Alhamdulillah tugas yang kalian berikan pada Saya untuk menjadi mahasiswa lulusan fakultas kedokteran sudah tercapai. Kepada kakak Saya (Satrya Heli Oriza), adik Saya (Rindu Indarti Febriana) dan seluruh keluarga besar Saya, terima kasih atas dukungan kalian sampai saat ini.

Kepada Bapak Hari Widada, Ibu Sabtanti dan Ibu Lin yang bagaikan orang tua Saya di kampus, yang tidak pernah kenal lelah dalam mendampingi Saya untuk menyusun KTI ini, dan juga untuk seluruh jajaran guru TK, SD, SMP, SMA, para dosen STMIK Bumi Gora Mataram dan farmasi UMY yang selalu ikhlas membimbing Saya hingga saat ini, kalian semua pahlawan bagi Saya.

Khusus untuk guru kimia dan fisika kesayangan Saya saat SMP, Bapak Lalu Mashul Hadi Wijaya (alm) yang banyak memberikan bimbingan spiritual dan sebagai orang pertama yang mengajarkan Saya mengoperasikan sistem operasi Linux. Terima kasih banyak pak, Alhamdulillah ilmu Linux dari bapak membuka jalan yang sangat cerah untuk karya tulis Saya ini, dan insyaAllah bisa menjadi

bekal untuk menempuh pendidikan yang lebih tinggi lagi. Semoga tenang di alam sana.

Saudara sekaligus sahabat Saya sejak belum duduk di bangku sekolah (Ankh dan Rossi), kita harus tetap berlomba-lomba terus dalam kebaikan. Untuk Ricouh *Community*, PCGY (Paguyuban *Crush Gear* Yogyakarta), dan anak-anak kontrakan Himaho, Kak Firda, Kak Yan Bonding, Haikal, Tamam, Toyib, Deno, Yudi, Icad, Al, Edgar, Galih, Goceng, Shendy, Awi, Digsan dan bang Holay, terima kasih banyak atas doa dan dukungan kalian semua.

Untuk kawan-kawan seperjuangan *Passion* (Farmasi UMY 2011), Alhamdulillah kita semua berhasil menyusun KTI setelah 4 tahun bersama. Semoga beberapa tahun kemudian kita bisa bertemu lagi sebagai orang-orang yang sukses. Khusus untuk kedua sahabat baik Saya di kelas Shosa dan Syafri, terima kasih banyak atas dukungan dan kerjasama kalian selama ini, semoga mimpi-mimpi kita segera tercapai.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT, karena dengan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah yang berjudul “*Virtual Screening* Senyawa Aktivator Potensial Enzim *Sirtuin-3* sebagai AntiKanker Oral dari Ensiklopedi Tanaman Obat Indonesia dengan Metode *Molecular Docking* PLANTS”. Meskipun banyak hambatan yang penulis alami dalam proses pengerjaannya, tapi penulis berhasil menyelesaikan karya ilmiah ini tepat pada waktunya.

Tidak lupa penulis sampaikan terimakasih kepada Dekan FKIK UMY, Kaprodi Farmasi UMY, dan dosen pembimbing yang telah membantu dan membimbing dalam mengerjakan karya ilmiah ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang juga sudah memberi kontribusi baik langsung maupun tidak langsung dalam pembuatan karya ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa dalam menyusun karya tulis ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun.

Yogyakarta, Januari 2015

Penulis

Mala Hikmawan Primana

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN KTI	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
MOTTO	iv
PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Keaslian Penelitian	4
D. Tujuan Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kanker	6
B. <i>Sirtuin-3</i>	8
C. <i>Skrining Virtual</i>	11
D. <i>Senyawa Marker</i>	14
E. Kerangka Konsep	17
F. Hipotesis	18
BAB III METODE PENELITIAN	19
A. Desain Penelitian	19
B. Tempat dan Waktu Penelitian	19
C. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	19
D. Instrumen Penelitian	20
E. Cara Kerja	21
F. Skema Langkah Kerja	26
G. Analisis Data	26

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
A. Hasil Penelitian.....	28
B. Pembahasan Penelitian	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
A. Kesimpulan.....	50
B. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sirtuin dan Letaknya	9
Tabel 2. Golongan Senyawa Terpenoid	17
Tabel 3. Kode dan Struktur Protein Sirtuin-3.....	29
Tabel 4. Hasil Bentuk Ikatan Ligan-Reseptor Hasil Penambatan	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sirtuin-3	9
Gambar 2. Struktur Sirtuin-3	10
Gambar 3. Sifat Sirtuin-3	11
Gambar 4. Prinsip Dasar Penambatan Molekul.....	12
Gambar 5. Alkaloid Non Heterosiklik & Alkaloid Heterosiklik.....	14
Gambar 6. Struktur Dasar Flavonoid.....	16
Gambar 7. Senyawa Terpenoid	16
Gambar 8. Kerangka Konsep.....	18
Gambar 9. Perintah Terminal Linux untuk Menjalankan PLANTS.....	24
Gambar 10. Skema Langkah Kerja.....	26
Gambar 11. Penghapusan Residu Pengganggu & Penambahan Hidrogen.....	30
Gambar 12. (A). Ligan OCZ 2D (B). Ligan OCZ 3D	31
Gambar 13. (A). Protein 4BVB (B). Ligan Asli Protein 4BVB.....	33
Gambar 14. Nilai RMSD Protein 4BVB	34
Gambar 15. Skor Penambatan Golongan Alkaloid	36
Gambar 16. Skor Penambatan Golongan Fenolik	37
Gambar 17. Skor Penambatan Golongan Flavonoid	38
Gambar 18. Skor Penambatan Golongan Terpenoid.....	39
Gambar 19. Skor Penambatan Senyawa Perbandingan.....	40
Gambar 20. Perbandingan Skor Senyawa Marker	42
Gambar 21. Visualisasi Hasil Penambatan Molekul Resveratrol.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. RMSD dan Skor Penambatan Ligan Asli	55
Lampiran 2. Skor Penambatan Perwakilan Senyawa Marker Terbaik.....	56
Lampiran 3. Skor Penambatan Senyawa Pembanding.....	58
Lampiran 4. Visualisasi Senyawa Pembanding & Senyawa Marker Terbaik.....	59
Lampiran 5. Ikatan Ligan-Reseptor Hasil Penambatan	61
Lampiran 6. Data Hasil Penambatan Molekul Senyawa Marker	63

INTISARI

Kanker rongga mulut merupakan bagian dari kanker kepala dan leher, yang berkembang di setiap tempat dari rongga mulut atau orofaring yang pada umumnya disebabkan oleh *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menemukan senyawa *marker* dari tumbuhan obat khas Indonesia sebagai agen yang berpotensi untuk antikanker secara komputasi.

Metode yang digunakan adalah metode *in silico*, yaitu dengan melakukan *molecular docking* menggunakan perangkat lunak PLANTS. Senyawa *marker* didapatkan dari Farmakope Herbal Indonesia edisi 2008 dan 2011, kemudian senyawa *marker* dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yaitu (i) alkaloid, (ii) flavonoid, (iii) fenolik, (iv) terpenoid dan minyak atsiri, dengan senyawa pembanding yaitu *(1S)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1H-Carbazole-1-Carboxamide* (OCZ) yang merupakan ligan asli protein *Sirtuin-3* yang diuji, Resveratrol dan Oroxylin A. Analisis hasil penelitian ini berupa perbandingan skor penambatan dari masing-masing golongan senyawa yang diuji dan hasil visualisasi menggunakan aplikasi *Visual Molecular Dynamics* (VMD).

Hasil penelitian ini menunjukkan beberapa senyawa dari masing-masing golongan senyawa *marker* berpotensi baik sebagai agen antikanker, yaitu shogaol (fenolik) dengan skor penambatan -105.703, piperin (alkaloid) dengan skor -90.1175, filantin (flavonoid) dengan skor -89.7129, dan xanthorizol (terpenoid) dengan skor -86.2055. Skor senyawa pembanding OCZ -90.7912, Resveratrol -78.2063, Oroxylin A -70.5626. Hasil visualisasi menunjukkan bahwa senyawa uji dan senyawa pembanding melekat pada residu yang sama, yaitu threonin ke-227. Dari hasil penambatan molekul senyawa *marker* dari masing-masing golongan dapat diprediksikan berpotensi sebagai senyawa antikanker oral dengan cara aktivasi enzim *Sirtuin-3*.

Kata kunci: Kanker oral, *Sirtuin-3*, *In silico*, Senyawa *marker*

ABSTRACT

Oral cancer is a kind of head and neck cancers, that is developed from mouth or orofaring and commonly caused by Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC). The purpose of this research is to find the marker compound that contained in Indonesian herbal medicines as the anticancer agents by computational method.

The method of this research was *in silico*, that was a molecular docking by using PLANTS software. The marker compound were taken from the Indonesian Herbal Pharmacopoeia 2008 and 2011 edition, four groups of marker compound were used for molecular docking, those were (i) alkaloids, (ii) flavonoids, (iii) fenolics, (iv) terpenoids and the essential oils. Meanwhile the standard compound for comparison were *(1S)-6-Chloro-2,3,4,9-Tetrahydro-1H-Carbazole-1-Carboxamide* (OCZ) the native ligand of Sirtuin-3, Resveratrol and Oroxylin A. In this research, the analysis was conducted by comparing the docking score of the marker compound to the standard and visualizing the molecular docking by using Visual Molecular Dynamics (VMD).

The results of this research showed that there were several marker compounds that potentially can be used for anticancer agents, those were shogaol (fenolics) with docking score -105.703, piperin (alkaloids) -90.1175, filantine (flavonoids) with docking score -89.7129, and xanthorizol (terpenoids) with docking score -86.2055. The docking score of the standard compounds were OCZ = -90.7912, Resveratrol = -78.2063, and Oroxylin A = -70.5626. The results of visualization showed that the marker compounds and the standard compounds were bonded with the same residue, that was threonine 227. Based on the results of the molecular docking of the marker compounds from each groups could be predicted as the oral anticancer agents by activating Sirtuin-3 enzyme.

Keywords: Oral cancer, Sirtuin-3, *In silico*, Marker compounds