

**IDENTIFIKASI TARGET TERAPI KURKUMIN SEBAGAI AGEN
HEPAPROTEKTOR PADA SIROSIS HATI BERDASARKAN
PENDEKATAN *NETWORK PHAMACOLOGY* DAN *MOLECULAR
DOCKING***

SKRIPSI



**DISUSUN OLEH
KHALISH ARSY AL KHAIRY SIREGAR
1911102415125**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH KALIMANTAN TIMUR
2023**

**Identifikasi Target Terapi Kurkumin sebagai Agen Hepaprotektor
pada Sirosis Hati berdasarkan Pendekatan *Network Phamacology*
dan *Molecular Docking***

SKRIPSI

Diajukan sebagai persyaratan untuk
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi



Disusun Oleh
Khalish Arsy Al Khairy Siregar
1911102415125

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH KALIMANTAN TIMUR
2023

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Khalish Arsy Al Khairy Siregar

NIM : 1911102415125

Program Studi : S1 Farmasi

Judul Penelitian : IDENTIFIKASI TARGET TERAPI KURKUMIN
SEBAGAI AGEN HEPAPROTEKTOR PADA SIROSIS
HATI BERDASARKAN PENDEKATAN *NETWORK
PHAMACOLOGY* DAN *MOLECULAR DOCKING*

Menyatakan bahwa penelitian yang saya tulis ini benar – benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri.

Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa terdapat plagiat dalam penelitian ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan perundang – undangan (Permendiknas No.17, tahun 2010).

Samarinda, 16 Oktober 2022



Khalish Arsy Al Khairy Siregar
NIM.1911102415088

LEMBAR PERSETUJUAN
IDENTIFIKASI TARGET TERAPI KURKUMIN SEBAGAI AGEN
HEPAPROTEKTOR PADA SIROSIS HATI BERDASARKAN PENDEKATAN
NETWORK PHAMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING

SKRIPSI

DISUSUN OLEH:

Khalish Arsy Al Khairy Siregar

1911102415125

Disetujui untuk diujikan

Pada tanggal, 12 Juni 2023

Pembimbing



Paula Mariana Kustiawan, Ph.D
NIDN. 1114038901

Mengetahui,

Koordinator Mata Ajar Skripsi



apt. Rizki Nur Azmi, S.Farm., M.Farm
NIDN.1102069201

LEMBAR PENGESAHAN
IDENTIFIKASI TARGET TERAPI KURKUMIN SEBAGAI AGEN
HEPAPROTEKTOR PADA SIROSIS HATI BERDASARKAN PENDEKATAN
NETWORK PHAMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING

SKRIPSI

DI SUSUN OLEH:

Khalish Arsy Al Khairy Siregar

1911102415125

Diseminarkan dan Diujikan

Pada tanggal, 19 Juni 2023

Penguji 1



apt. Ika Ayu Mentari., M.Farm
NIDN. 1121019201

Penguji 2



Paula Mariana Kustiawan, Ph.D
NIDN. 1114038901

Mengetahui,
Ketua
Program Studi S1 Farmasi




apt. Ika Ayu Mentari., M.Farm
NIDN. 1121019201

MOTTO

Sepi ing pamrih, rame ing gawe, banter tan mblancang, dhuwur tan nungkuli

Identifikasi Target Terapi Kurkumin sebagai Agen Hepaprotektor pada Sirosis Hati berdasarkan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*

Khalish Arsy Al Khairy Siregar¹

**Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Samarinda,
East Kalimantan 75124, Indonesia**

***Email: arsysiregar2000@gmail.com**

INTISARI

Sirosis berkembang secara alami dalam tiga tahap: terkompensasi, dekompensasi, dan dekompensasi lanjut, yang berakhir dengan risiko kematian. *Global Burden of Disease* (GBD) melaporkan bahwa 112 juta orang di seluruh dunia menderita sirosis kompensasi pada tahun 2017, sementara sirosis dekompensasi akhir hampir tidak bertahan satu tahun. Pada tahun 2019, 1.472.000 orang meninggal karena sirosis, naik 10% dari tahun 2010. Meskipun mekanisme anti-sirosis kurkumin telah dipelajari akan tetapi, protein target yang memengaruhi kelangsungan hidup pasien pada setiap tahap terbentuknya sirosis. Studi ini menggunakan *Network Pharmacology* untuk membangun jaringan obat-target-penyakit yang memanfaatkan bioinformatika dan skrining *high throughput*. 54 protein dengan membentuk 282 interaksi jaringan protein-protein yang terasosiasi dalam kurkumin-sirosis hati. 8 Protein penting diidentifikasi melalui analisis jaringan menggunakan *plug-in* CytoNCA pada Aplikasi Cytoscape. Analisis pengayaan fungsional menggunakan jalur KEGG menunjukkan bahwa protein kunci terlibat dalam berbagai jalur, termasuk kanker, resistensi endokrin, pensinyalan estrogen, karsinogenesis kimia - aktivasi reseptor, lipid, dan aterosklerosis. Namun, target protein ini biasanya terlibat dalam jalur kanker. Empat protein *Upregulated* dan empat *downregulated* pada pasien *Hepatocellular carcinoma*. Penyebab kematian terbesar adalah *Hepatocellular carcinoma*, yang berakar dari sirosis hati. SRC, PPARG, dan HSP90AA1 adalah tiga protein yang berperan yang secara substansial terkait dengan kemungkinan bertahan hidup yang lebih buruk pada pasien *Hepatocellular carcinoma* dengan durasi bertahan hidup kurang dari 4000 hari (~11 tahun). Kurkumin memiliki *binding affinity* yang lebih besar daripada ligan alami SRC, PPARG, dan HSP90AA1. Kurkumin mengungguli rosiglitazone dalam pengikatan ligan PPARG.

Kata Kunci: Terapi Sirosis Hati; Kurkumin; *Network Pharmacology*; *Molecular Docking*

Identification of The Therapy Target of Curcumin as Hepaprotector Agent in Liver Cirrhosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Approach

Khalish Arsy Al Khairy Siregar¹

**Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Samarinda,
East Kalimantan 75124, Indonesia**

***Email: arsysiregar2000@gmail.com**

ABSTRACT

Cirrhosis develops naturally in three stages: compensated, decompensated, and late decompensated, which ends with the risk of death. Global Burden of Disease (GBD) reports that 112 million people worldwide had compensated cirrhosis in 2017, while late decompensated cirrhosis barely lasted a year. In 2019, 1,472,000 people died of cirrhosis, up 10% from 2010. Although curcumin's anti-cirrhotic mechanisms have been studied, it is a target protein that influences patient survival at each stage of cirrhosis development. This study uses Network Pharmacology to build drug-target-disease networks that utilize bioinformatics and high throughput screening. 54 proteins by forming 282 protein-protein network interactions associated with curcumin-liver cirrhosis. 8 Important proteins were identified through network analysis using the CytoNCA plug-in on the Cytoscape Application. Functional enrichment analysis using the KEGG pathway demonstrated that critical proteins are involved in multiple pathways, including cancer, endocrine resistance, estrogen signaling, chemical carcinogenesis - receptor activation, lipids, and atherosclerosis. However, these protein targets are usually involved in cancer pathways. Upregulated four proteins and four downregulated in Hepatocellular carcinoma patients. The most significant cause of death is Hepatocellular carcinoma, rooted in liver cirrhosis. SRC, PPARG, and HSP90AA1 are the three proteins that are substantially associated with a worse likelihood of survival in Hepatocellular carcinoma patients with a survival duration of fewer than 4000 days (~11 years). Curcumin has a greater binding affinity than the natural ligands SRC, PPARG, and HSP90AA1. Curcumin outperformed rosiglitazone in PPARG ligand binding.

Keywords: Liver Cirrhosis Therapy; Curcumin; Network Pharmacology; Molecular Docking

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur hanya kepada Allah SWT, berkat kerahmatan serta karunia-Nya hingga saat ini penulis merasakan kenikmatan iman dan Islam. Merupakan pertolongan serta kasih sayang-Nya yang sungguh agung sehingga penulis mampu menyusun skripsi yang berjudul “Identifikasi Target Terapi Kurkumin sebagai Agen Hepaprotektor pada Sirosis Hati Berdasarkan Pendekatan *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*”. Sholawat dan salam, senantiasa dilimpahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW, keluarganya, para sahabatnya, tabi’in dan tabi’at serta umatnya yang istiqomah dalam menegakkan kalimatullah. Penyusunan penelitian ini, berbagai bantuan didapatkan oleh penulis berupa arahan maupun motivasi. Maka dari itu, penulis mengucapkan berterima kasih kepada:

1. Kedua orangtua saya, Lisnawati, A.Md dan Bukhari Siregar terimakasih atas kasih sayang, nasehat - nasehat doa, semangat dan bimbingan serta dukungan yang tak pernah terputus kepada saya.
2. Prof. Dr. H. Bambang Setiaji, selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur.
3. apt. Dwi Lestar, M.Si, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur.
4. apt. Ika Ayu Mentari, M.Farm, selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur
5. Prof. Dr. Nurul Taufiqu Rochman, M.Eng., telah memberikan izin untuk magang dan kolaborasi riset di Nano Center Indonesia yang hingga saat ini perjumpaanya terus lanjut sampai Tugas Akhir
6. Paula Mariana Kustiawan, Ph.D, selaku Pembimbing Skripsi ini
7. Dr. Etik Mardiyati, M.Eng dan Putri Hawa Syaifie, M.Si, selaku Pembimbing eksternal dari Badan Riset Inovasi Nasional dan Nano Center Indonesia (*Center of Excellent Life Science*) dalam skripsi ini
8. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi, khususnya di Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur atas segala ilmu yang telah diberikan.

9. Teman – teman borang Reakreditasi Farmasi, Tim Kedaireka tahun 2022, juga Keluarga Besar Kos Kuyang telah menjadi tempat istirahat yang nyaman bersama saat kesibukan perkuliahan yang melanda dan juga teman – teman Kost Batan Lama Blok A4 telah menemani perjuangan bersama Tugas Akhir di Tangerang Selatan.

Tentunya, skripsi yang telah disusun berikut masih terpaut jauh dari kesempurnaan. Penulis juga berharap adanya saran maupun kritik demi keberlangsungan serta kebaikan dimasa mendatang. Demikianlah proposal skripsi ini disusun, semoga bisa memberi manfaat bukan hanya di dunia namun di akhirat pula.

Samarinda, 12 Juni 2023

Khalish Arsy Al Khairy Siregar
NIM.1911102415088

DAFTAR SINGKATAN

CC	: <i>Closeness Centrality</i>
BC	: <i>Betweenness Centrality</i>
DC	: <i>Degree Centrality</i>
GO	: <i>Gene Ontology</i>
KEGG	: <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
HCC	: <i>Hepatocellular Carcinoma</i>
LIHC	: <i>Liver Hepatocellular Carcinoma</i>
Shh	: <i>Sonic Hedgehog</i>
SRC	: <i>SRC Proto-Oncogene, Non-Receptor Tyrosine Kinase</i>
MAPK8	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase 8</i>
HSP90AA1	: <i>Heat shock protein HSP 90-alpha</i>
PPI	: <i>Protein – Protein Interaction</i>
DC	: <i>Degree Centrality</i>
CC	: <i>Closeness Centrality</i>
BC	: <i>Betweenness Centrality</i>
TCGA	: <i>The Cancer Genome Atlas</i>

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
MOTTO	v
INTISARI	vi
ABSTRACT.....	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Penelitian dalam Pandangan Islam	1
B. Latar Belakang Masalah.....	2
C. Rumusan Masalah	4
D. Tujuan	5
E. Manfaat	5
F. Keaslian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Telaah Pustaka	7
B. Kerangka Teori Penelitian	12
C. Kerangka Konsep Penelitian	13
D. Hipotesis	13
BAB III METODE PENELITIAN.....	14
A. Rancangan Penelitian	14
B. Subjek dan Objek Penelitian	14
C. Waktu dan Tempat Penelitian	14
D. Definisi Operasional	14
E. Instrumen Penelitian	15

F.	Metode Pengumpulan Data.....	17
G.	Teknik Analisis Data.....	17
H.	Alur Jalannya Penelitian.....	17
I.	Jadwal Penelitian	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		23
A.	Hasil.....	23
B.	Pembahasan.....	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		36
A.	Kesimpulan	36
B.	Saran	36
DAFTAR PUSTAKA.....		37
LAMPIRAN		

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelusuran Penelitian Terdahulu	5
Tabel 2. Instrumen Perangkat yang digunakan	15
Tabel 3. Jadwal Penelitian	22
Tabel 4. Hasil <i>Docking</i> antara kurkumin dan inti molekul protein target ...	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Model Senyawa Kurkumin	7
Gambar 2. Tahapan Terbentuknya Sirosis Hati.....	8
Gambar 3. Alur Kerja dan Konsep <i>Network Pharmacology</i>	10
Gambar 4. Teori <i>Lock and Key</i> pada <i>Molecular Docking</i> dengan membentuk kompleks ikatan antara Makromolekul dan Ligand	11
Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian	12
Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian	13
Gambar 7. Alur Kerja Penelitian	17
Gambar 8. Jaringan interaksi protein-protein menggunakan STRING. Jumlah <i>node</i> : 54 (Setelah Mengeluarkan 4 Protein yang Tidak Ada Interaksi Di dalamnya), Jumlah <i>edge</i> : 282, Rata-rata <i>node degree</i> : 9,72, Rata-rata <i>local clustering coefficient</i> : 0,544, <i>Expected number of edges</i> : 108 dan pengayaan PPI <i>P-value</i> : < 1.0e-16	23
Gambar 9. Proses Interaksi antar Protein menggunakan bantuan <i>plug-in</i> CytoNCA dalam 2 skrining untuk mencari Protein inti, Protein SRC, PPARG, HSP90AA1, ESR1, MAPK8, EGFR, PTGS2, dan ANXA5 proten inti dalam 2 tahap skrining dengan tiga metode (<i>Degrees Methode</i> , <i>Betweenness Methode</i> , dan <i>Closeness Centrality</i>)	25
Gambar 10. Analisis jalur KEGG dari gen target terpendek oleh 10 jalur perwakilan teratas menurut jumlah gen	26
Gambar 11. Hasil Penelusuran <i>Gene Ontology</i> dari target potensial kurkumin terhadap Sirosis Hati, meliputi <i>Biological Processes</i> , <i>Cellular Component</i> , dan <i>Molecular Function</i>	26
Gambar 12. Tingkat Ekspresi Protein dalam Sampel Normal dan <i>Liver Hepatocellular Carcinoma</i>	27
Gambar 13. Hubungan Tingkat Ekspresi Protein dengan Kelangsungan Hidup Pasien <i>Liver Hepatocellular Carcinoma</i>	28
Gambar 14. 10 jalur representatif menurut jumlah gen.....	30
Gambar 15. Interaksi antara SRC dengan Ligan, semua ligan mengikat di situs aktif SRC (permukaan kuning mewakili situs aktif) (a), Perbandingan pose ikatan antara ligan asli dengan kurkumin (b), Interaksi antara SRC	

dengan ligan. Tanda lingkaran menunjukkan residu yang berikatan dengan ligan asal yang juga berikatan dengan kurkumin (c)32

Gambar 16. Interaksi antara PPARG dengan Ligan, semua ligan mengikat di situs aktif PPARG (permukaan kuning mewakili situs aktif) (a), Perbandingan pose ikatan antara ligan asli dengan kurkumin (b), Interaksi antara PPARG dengan ligan. Tanda lingkaran menunjukkan residu yang berikatan dengan ligan asal yang juga berikatan dengan kurkumin (c)32

Gambar 17. Interaksi antara HSP90AA1 dengan Ligan, semua ligan berikatan di sisi aktif HSP90AA1 (permukaan kuning mewakili sisi aktif) (a), Perbandingan pose pengikatan antara ligan asli dengan kurkumin (b), Interaksi antara HSP90AA1 dengan ligan. Tanda lingkaran menunjukkan residu yang berikatan dengan ligan asal yang juga berikatan dengan kurkumin (c).....34

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Daftar Riwayat Hidup
- Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Skripsi
- Lampiran 3. Surat Izin Penelitian di Badan Riset Inovasi Nasional
- Lampiran 4. Surat Penugasan
- Lampiran 5. Interaksi Senyawa Kurkumin pada Protein berdasarkan webserver
- Lampiran 6. Database protein Sirosis Hati berdasarkan Webserver Genecard
- Lampiran 7. Target Protein hasil persilangan dari Webserver
- Lampiran 8. Proses Interaksi Inter-Protein menggunakan *plug-in* CytoNCA
- Lampiran 9. Pathway in Cancer berdasarkan analisis Webserver DAVID
- Lampiran 10. Lembar Konsultasi
- Lampiran 11. Hasil Turnitin