

**SCREENING DATABASE TANAMAN HERBAL INDONESIA SEBAGAI  
THYROID PEROXIDASE INHIBITOR PADA HIPERTIROIDISME  
DENGAN METODE MOLECULAR DOCKING**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**KHARIZ FAHRURROZI**

**G0013131**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

**Surakarta**

**2016**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

**Skripsi dengan judul : *Screening Database Tanaman Herbal Indonesia*  
Sebagai *Thyroid Peroxidase Inhibitor* Pada Hipertiroidisme Dengan  
Metode *Molecular Docking***

**Khariz Fahrurrozi, NIM : G0013131, Tahun: 2016**

**Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan Dewan Penguji Skripsi**

**Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret**

**Pada Hari Kamis, Tanggal 8 Desember 2016**

**Pembimbing Utama**

**Nama : R AJ Sri Wulandari, dr., M.Sc.  
NIP : 19780503 200608 2 001**



(.....)

**Pembimbing Pendamping**

**Nama : Yuliana H Suselo, dr., M.Sc.  
NIP : 19800718 200604 2 001**



(.....)

**Penguji**

**Nama : Dono Indarto, dr., M.Biotech.St, Ph.D, St.AIFM (.....)  
NIP : 19670104 199601 1 001**



**Ketua Tim Skripsi**



**Kusmadewi Eka Damayanti, dr., M.Gizi  
NIP. 19830509 200801 2 005**

Surakarta, 10 JAN 2017



**Kepala Program Studi**  
**Sinu Andhi Jusup, dr., M.Kes  
NIP. 19700607 200112 1 002**

## PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

**Surakarta, 8 Desember 2016**



**Khariz Fahrurrozi**

NIM. G0013131



## ABSTRAK

**Khariz Fahrurrozi, G0013131, 2016.** *Screening Database* Tanaman Herbal Indonesia Sebagai *Thyroid Peroxidase Inhibitor* Pada Hipertiroidisme Dengan Metode *Molecular Docking*. Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

**Latar Belakang:** *Thyroid peroxidase* (TPO) adalah enzim yang berperan penting dalam oksidasi iodida menjadi iodin pada pembentukan hormon tiroid. Enzim ini merupakan target obat anti-tiroid seperti *methimazole* (MMI) dan *propylthiouracil* (PTU). Walaupun sering digunakan sebagai *first line drug* pada hipertiroidisme, obat tersebut memiliki efek samping seperti agranulositosis dan hepatitis. Sampai sekarang belum ada alternatif obat yang lebih aman. Di sisi lain, Indonesia memiliki banyak tanaman herbal yang diketahui memiliki efek terapeutik. Penelitian ini bertujuan untuk menapis senyawa tanaman herbal Indonesia sebagai TPO inhibitor dengan metode *molecular docking*.

**Metode Penelitian:** *Total sampling* digunakan untuk memperoleh sampel dari *database HerbalDB* dan *PubChem* berdasarkan kriteria *Lipinski's rule of five*. Struktur TPO manusia didapatkan melalui *modeling* menggunakan *SWISS-MODEL* dengan *template Bovine Lactoperoxidase* (PDB ID 4gm7). *Docking* antara model TPO dan senyawa herbal dilakukan menggunakan *Autodock Vina* 1.1.2 dan divisualisasikan menggunakan *Pymol* 1.8. Energi dan lokasi ikatan senyawa herbal kemudian dibandingkan dengan standar (MMI). Senyawa dengan energi ikatan lebih rendah serta yang memiliki ikatan mirip MMI dipilih sebagai kandidat TPO *inhibitor*.

**Hasil Penelitian:** Model TPO manusia didapatkan dengan kesamaan *sequence* sebesar 48,24%. Dari 457 senyawa herbal, 58 diantaranya memiliki ikatan mirip MMI pada residu Asp<sup>238</sup> dan memiliki energi ikatan kurang dari -4,0 kkal/mol. Sepuluh kandidat TPO *inhibitor* berdasarkan energi ikatan yang terbentuk (dalam kkal/mol) diantaranya adalah *Boeravinone F* (-9,7), *L(+)* *Tartaric acid* (-9,64), *Baicalein* (-9,48), *Vitexilactone* (-9,34), *Pedunculin* (-8,86), *Voacristine* (-8,8), *Tubotaiwin* (-8,78), *Ellagic Acid* (-8,68), *Gibberellin A5* (-8,68), dan *Sweroside* (-8,62). Dari sepuluh senyawa tersebut *L(+)* *Tartaric acid* memiliki konformasi, jumlah hidrogen donor, dan akseptor yang mirip MMI serta bersifat lebih lipofilik sehingga kemungkinan senyawa ini lebih poten dibandingkan MMI.

**Simpulan:** *L(+)* *Tartaric acid* secara *in silico* berpotensi sebagai TPO *inhibitor*. Kedepannya penelitian dengan metode *flexible docking* diperlukan untuk memvalidasi hasil penelitian ini dan penelitian *in vitro* diperlukan untuk menguji aktivitas senyawa tersebut terhadap TPO.

---

**Kata kunci:** *thyroid peroxidase*, hipertiroidisme, *molecular docking*, senyawa herbal

## ABSTRACT

**Khariz Fahrurrozi, G0013131, 2016.** Screening of Indonesian Herbal Database as Thyroid Peroxidase Inhibitor in Hyperthyroidism Using Molecular Docking. Mini Thesis. Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

**Background:** Thyroid peroxidase (TPO) plays an important role in the oxidation of iodide to iodine for thyroid hormone synthesis. TPO is the main target of anti-thyroid drugs such as methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU). Although these drugs are frequently used as the first line drugs for hyperthyroidism, they possess some adverse effects such as agranulocytosis and hepatitis. So far, there are no safer alternative drugs available. On the other hand, Indonesia has many herbal compounds known to have therapeutic effects. This research study is aimed to screen Indonesian herbal compounds as TPO inhibitor using the molecular docking technique.

**Methods:** Total sampling was used to obtain samples from *HerbalDB* and *PubChem* database according to Lipinski's rule of five. Human TPO structure was modeled using *SWISS-MODEL* based on Bovine Lactoperoxidase template (PDB ID 4gm7). All compounds were docked against TPO model using *Autodock Vina* 1.1.2 and visualized using *Pymol* 1.8. Their binding affinity and location then compared to the standard compound (MMI). Compounds having lower affinity and similar bond to MMI were chosen as TPO inhibitor candidates.

**Results:** TPO model were obtained with 48,24% sequence identity. Docking and visualization of 457 unique compounds results in 58 compounds having similar bond to MMI at Asp<sup>238</sup> and posses binding affinity less than -4,0 kcal/mol. Ten TPO inhibitor candidates based on their binding affinity (in kcal/mol) were *Boeravinone F* (-9,7), *L(+)* *Tartaric acid* (-9,64), *Baicalein* (-9,48), *Vitexilactone* (-9,34), *Pedunculin* (-8,86), *Voacristine* (-8,8), *Tubotaiwin* (-8,78), *Ellagic Acid* (-8,68), *Gibberellin A5* (-8,68), and *Sweroside* (-8,62). Of those ten compounds, *L(+)* *Tartaric acid* shares close similarity to MMI in it's conformation, hydrogen acceptor and donor. This compound is also more lipophilic. These properties might indicate that this compound has more potential than MMI.

**Conclusion:** *L(+)* *Tartaric acid* is a potential TPO inhibitor *in silico*. Future studies using flexible docking technique are required to validate this result and *in vitro* studies are needed to evaluate these compounds activity against TPO.

---

**Keywords:** thyroid peroxidase, hipertiroidism, molecular docking, herbal compound

## PRAKATA

Segala puji hanya milik Allah SWT atas segala hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “*Screening Database Tanaman Herbal Indonesia Sebagai Thyroid Peroxidase Inhibitor Pada Hipertiroidisme Dengan Metode Molecular Docking*”.

Skripsi ini disusun sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Penelitian ini dapat terlaksana dengan bimbingan, petunjuk, dan bantuan dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si selaku Dekan FK UNS, Surakarta.
2. Sinu Andhi Jusup, dr., M.Kes selaku Kepala Program Studi Kedokteran FK UNS.
3. Kusmadewi Eka Damayanti, dr., M.Gizi selaku Ketua Tim Skripsi FK UNS.
4. R AJ Sri Wulandari, dr., M.Sc dan Yuliana H Suselo, dr., M.Sc selaku pembimbing I dan pembimbing II. Terimakasih atas bimbingan dan motivasi yang telah diberikan.
5. Dono Indarto, dr., M.Biotech.St, Ph.D, St.AIFM selaku penguji. Terimakasih atas masukan dan koreksi yang telah diberikan.
6. Ibu, Ayah, Helmy, Ibnu dan segenap keluarga Saya atas do'a dan dukungannya.
7. Segenap staf dan karyawan Laboratorium Fisiologi FK UNS atas kerjasama dan partisipasinya sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar.
8. Yoga Mulia Pratama, S.Ked; Teman-teman Riset *Molecular Docking*, Humam, Kamil, Ipin, Adam, Fadhil, Safirah, Ferbri, & Asma; Kelompok Tutorial A6, Ade, Nisa, Nanda, Audhy, Bening, Dina, Ima, Indra, Laras, Alda & Tita; Asisten Lab Biomedik, Andre, Ifah, & Adit; Rahman, Brili, Lutfir, Taufiq, Widati HF, serta teman-teman yang tidak dapat saya sebutkan satu-per-satu yang telah membantu dan menyemangati Saya untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh pihak yang telah membantu penelitian ini.

Penulis yakin masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kemajuan ilmu kedokteran di masa depan.

Surakarta, 8 Desember 2016

Khariz Fahrurrozi

**DAFTAR ISI**

PRAKATA .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
1. Manfaat Teoritis .....	4
2. Manfaat Aplikatif .....	5
BAB II LANDASAN TEORI .....	6
A. Tinjauan Pustaka .....	6
1. Hormon Tiroid .....	6
2. Hipertiroidisme .....	12
3. Penatalaksanaan Hipertiroidisme .....	13
4. <i>Computer-aided Drug Design (CADD)</i> .....	21
5. Basis Data ( <i>database</i> ) .....	23
6. <i>Molecular Docking</i> .....	25
B. Kerangka Pemikiran .....	34

C. Hipotesis .....	35
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
A. Jenis Penelitian .....	36
B. Lokasi Penelitian dan Waktu Penelitian .....	36
C. Sampel Penelitian .....	36
D. Rancangan Penelitian .....	37
E. Identifikasi Variabel Penelitian.....	38
F. Definisi Operasional .....	38
G. Alat dan Bahan Penelitian .....	38
H. Cara Kerja .....	39
I. Teknik Analisis Data .....	42
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>43</b>
A. Model <i>Thyroid Peroxidase</i> .....	43
B. Validasi Standar .....	45
C. Hasil <i>Screening</i> Senyawa Herbal .....	47
D. Hasil <i>Docking</i> Senyawa Herbal .....	47
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>55</b>
A. Model <i>Thyroid Peroxidase</i> .....	55
B. Validasi Standar .....	56
C. Analisis Hasil <i>Docking</i> Senyawa Herbal .....	57
D. Keterbatasan Penelitian .....	68
<b>BAB VI SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>69</b>
A. Simpulan .....	69



B. Saran .....	69
DAFTAR PUSTAKA .....	70
LAMPIRAN .....	82



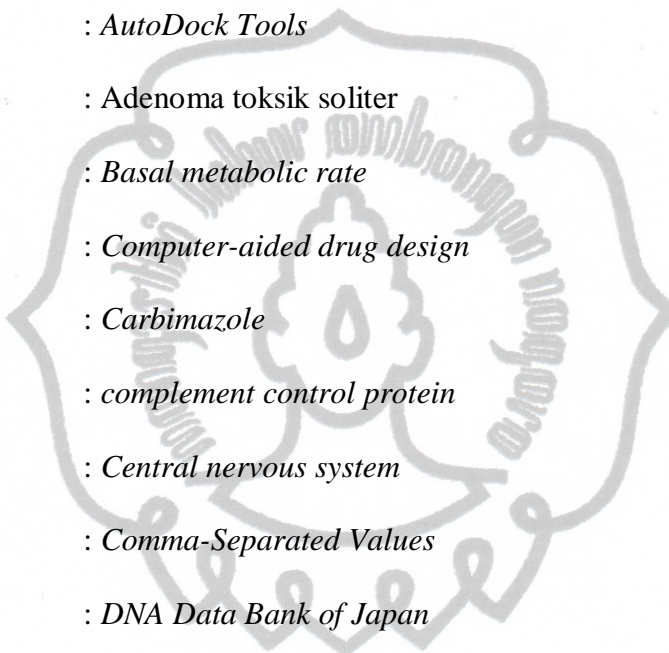
**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel 2.1</b>	Lokasi ikatan TPO (UniProt, 2016) .....	10
<b>Tabel 2.2</b>	Efek samping obat antitiroid golongan thioamid (Cooper, 2005) .....	17
<b>Tabel 2.3</b>	Obat yang ditemukan dengan bantuan CADD (Sliwoski <i>et al.</i> , 2014) .....	22
<b>Tabel 4.1</b>	Lokasi dan afinitas ikatan MMI dan PTU terhadap TPO .....	46
<b>Tabel 4.2</b>	Daftar 10 senyawa hasil <i>docking</i> dengan energi ikatan terkuat dan memiliki interaksi mirip dengan MMI .....	48

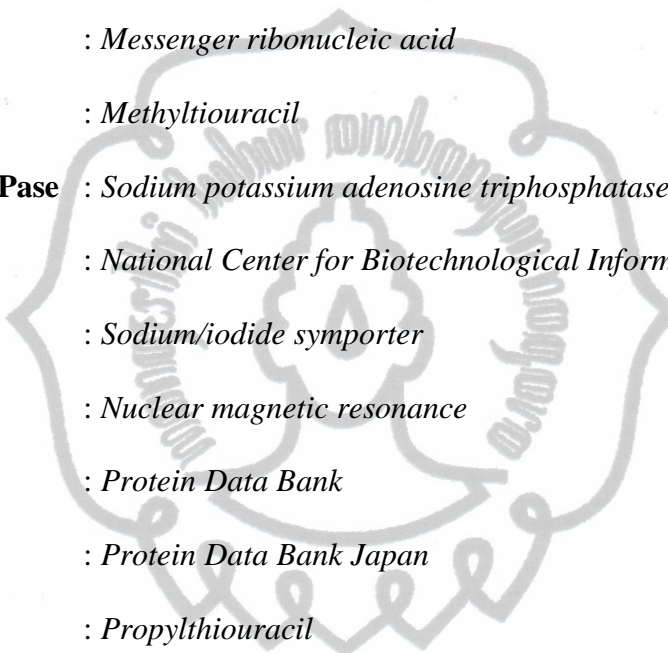
## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b>	Proses biosintesis hormon tiroid (Colin <i>et al.</i> , 2013) .....	8
<b>Gambar 2.2</b>	Aktivasi hormon tiroid memicu sintesis protein (Hall, 2016) ..	8
<b>Gambar 2.3</b>	Domain TPO. (A) Skema model trans dengan <i>active site</i> (merah) menghadap ke atas; (B) skema model cis; (C) gambaran 3D tegak lurus model trans; dan (D) gambaran 3D tegak lurus model cis (Le <i>et al.</i> , 2015) .....	11
<b>Gambar 2.4</b>	Sekuens protein TPO. Diadaptasi dari <i>database UniProt</i> (2016) .....	11
<b>Gambar 2.5</b>	Struktur <i>methimazole</i> dan <i>propylthiouracil</i> . Visualisasi menggunakan <i>Pymol 1.8</i> .....	13
<b>Gambar 2.6</b>	Mekanisme beberapa obat dalam proses biosintesis hormon tiroid (Dong dan Greenspan, 2012) .....	15
<b>Gambar 2.7</b>	Mekanisme penghambatan sintesis hormon tiroid oleh MMI (Manna <i>et al.</i> , 2013) .....	16
<b>Gambar 2.8</b>	Penurunan kematian akibat HIV pada pertengahan 1990 setelah ditemukannya HIV <i>protease inhibitor</i> (CDC, 2001)....	22
<b>Gambar 2.9</b>	Energi ikatan terbentuk antara enzim [E] dan <i>inhibitor</i> [I] (Kitchen <i>et al.</i> , 2004) .....	26
<b>Gambar 2.10</b>	Alur <i>molecular docking</i> (Morris dan Lim-Wilby, 2008) .....	27
<b>Gambar 2.11</b>	<i>Safe zone</i> dan <i>twilight zone</i> dalam pemodelan homologi (Krieger <i>et al.</i> , 2003) .....	30
<b>Gambar 2.12</b>	Kerangka pemikiran .....	34

<b>Gambar 3.1</b>	Rancangan penelitian .....	37
<b>Gambar 4.1</b>	Model TPO dengan <i>template</i> 4gm7. Visualisasi menggunakan <i>Pymol</i> 1.8.....	43
<b>Gambar 4.2</b>	<i>Sequence alignment</i> antara TPO (target) terhadap <i>template</i> 4gm7 menggunakan <i>Blast</i> .....	44
<b>Gambar 4.3</b>	Model TPO (x) terletak pada <i>safe zone</i> (Krieger <i>et al.</i> , 2003) ....	45
<b>Gambar 4.4</b>	(A) Interaksi MMI dengan TPO pada residu Asp <sup>238</sup> ; (B) Interaksi PTU dengan TPO pada residu Asp <sup>238</sup> dan Phe <sup>490</sup> ; (C) Posisi MMI dalam kantong hidrofobik protein; (D) Posisi PTU dalam kantong hidrofobik protein.....	46
<b>Gambar 4.5</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Boeravinone F.....	49
<b>Gambar 4.6.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> L(+) Tartaric acid .....	50
<b>Gambar 4.7.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Baicalein .....	50
<b>Gambar 4.8.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Vitexilactone .....	51
<b>Gambar 4.9.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Pedunculin .....	51
<b>Gambar 4.10.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Voacristine .....	52
<b>Gambar 4.11.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Tubotaiwin .....	53
<b>Gambar 4.12.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Ellagic Acid .....	53
<b>Gambar 4.13.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Gibberellin A5 .....	54
<b>Gambar 4.14.</b>	Visualisasi hasil <i>docking</i> Sweroside .....	54
<b>Gambar 5.1.</b>	Perubahan konformasi L(+) Tartaric acid dengan menghilangkan residu Gln <sup>235</sup> pada model TPO .....	60

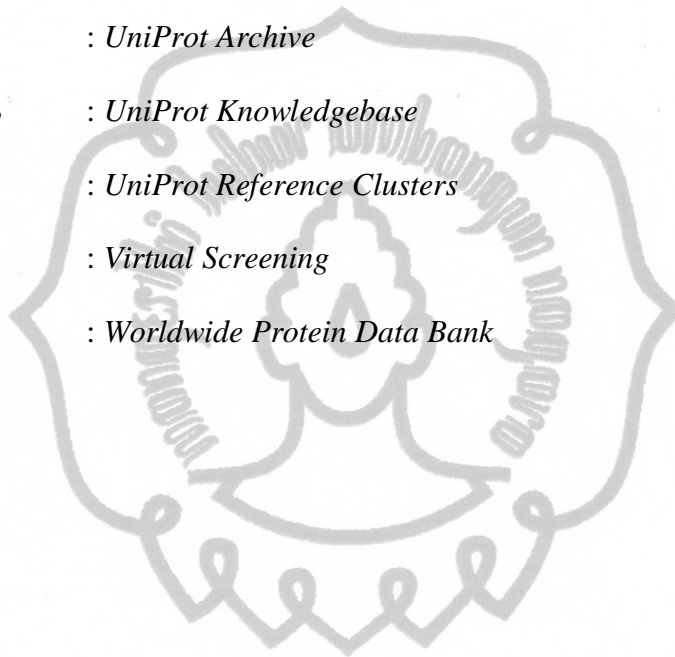
**DAFTAR SINGKATAN**

<b>AA</b>	: Asam amino
<b>ADME</b>	: <i>Absorbtion, Distribution, Metabolism, and Excretion</i>
<b>ADT</b>	: <i>AutoDock Tools</i>
<b>ATS</b>	: Adenoma toksik soliter
<b>BMR</b>	: <i>Basal metabolic rate</i>
<b>CADD</b>	: <i>Computer-aided drug design</i>
<b>CBZ</b>	: <i>Carbimazole</i>
<b>CCP</b>	: <i>complement control protein</i>
<b>CNS</b>	: <i>Central nervous system</i>
<b>CSV</b>	: <i>Comma-Separated Values</i>
<b>DDBJ</b>	: <i>DNA Data Bank of Japan</i>
<b>DEHAL</b>	: <i>Iodothyrosine dehalogenase</i>
<b>DIT</b>	: <i>Diiodotyrosine</i>
<b>DUOX</b>	: <i>Dual oxidase</i>
<b>EGF</b>	: <i>Epidermal growth factor</i>
<b>EMBL</b>	: <i>European Molecular Biology Laboratory</i>
<b>EPO</b>	: <i>Eosinophil peroxidase</i>
<b>GD</b>	: <i>Graves' disease</i>
<b>GMQE</b>	: <i>Global model quality estimation</i>
<b>HTS</b>	: <i>High Throughput Screening</i>
<b>ID</b>	: <i>Iodothyronine deiodinase</i>



<b>LB</b>	: <i>Lower bound</i>
<b>LPO</b>	: <i>Lactoperoxidase</i>
<b>MIT</b>	: <i>Monoiodotyrosine</i>
<b>MMI</b>	: <i>Methimazole</i>
<b>MPO</b>	: <i>Myeloperoxidase</i>
<b>mRNA</b>	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
<b>MTU</b>	: <i>Methylthiouracil</i>
<b>Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase</b>	: <i>Sodium potassium adenosine triphosphatase</i>
<b>NCBI</b>	: <i>National Center for Biotechnological Information</i>
<b>NIS</b>	: <i>Sodium/iodide symporter</i>
<b>NMR</b>	: <i>Nuclear magnetic resonance</i>
<b>PDB</b>	: <i>Protein Data Bank</i>
<b>PDBj</b>	: <i>Protein Data Bank Japan</i>
<b>PTU</b>	: <i>Propylthiouracil</i>
<b>QMEAN</b>	: <i>Qualitative model energy analysis</i>
<b>RAI</b>	: <i>Radioactive iodine/iodin radioaktif</i>
<b>Riskesdas</b>	: <i>Riset kesehatan dasar</i>
<b>RMSD</b>	: <i>Root mean square deviation</i>
<b>rT3</b>	: <i>Reverse triiodothyronine</i>
<b>SDF</b>	: <i>Structure-Data File</i>
<b>T3</b>	: <i>Triiodothyronine</i>
<b>T4</b>	: <i>L-tiroksin</i>
<b>Tg</b>	: <i>Tiroglobulin</i>

<b>TMN</b>	: <i>Toxic multinodular goiter</i>
<b>TPO</b>	: <i>Thyroid peroxidase</i>
<b>TRAb</b>	: <i>Thyrotropin receptor antibody</i>
<b>TSH</b>	: <i>Thyroid stimulating hormone</i>
<b>UB</b>	: <i>Upper bound</i>
<b>UniParc</b>	: <i>UniProt Archive</i>
<b>UniProtKB</b>	: <i>UniProt Knowledgebase</i>
<b>UniRef</b>	: <i>UniProt Reference Clusters</i>
<b>VS</b>	: <i>Virtual Screening</i>
<b>wwPDB</b>	: <i>Worldwide Protein Data Bank</i>



## DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Senyawa yang berikatan dengan residu Asp<sup>238</sup> .....82

