

SKRIPSI

**STUDI *IN SILICO* DAN HUBUNGAN KUANTITATIF
STRUKTUR-AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN ASAM-*O*-
BENZOIL-5-METILSALISILAT SEBAGAI
PENGHAMBAT SIKLOOKSIGENASE-2**



ALFI HUSNUL NADYA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

Lembar Pengesahan

**STUDI *IN SILICO* DAN HUBUNGAN KUANTITATIF
STRUKTUR-AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN ASAM-O-
BENZOIL-5-METILSALISILAT SEBAGAI
PENGHAMBAT SIKLOOKSIGENASE-2**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh:

**Alfi Husnul Nadya
NIM: 051811133212**

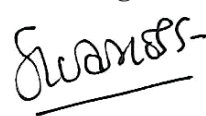
**Usulan skripsi ini telah disetujui
Tanggal 6 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama



**Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanto, MS.
NIP. 195710061985031003**

Pembimbing Serta



**Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S.
NIP. 195210021980021001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Alfi Husnul Nadya

NIM : 051811133212

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa naskah tugas akhir/skripsi yang saya tulis dengan judul:

**Studi *In Silico* dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan Asam-
O-benzoil-5-metilsalisilat sebagai Penghambat Siklooksigenase-2**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi naskah skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 6 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Alfi Husnul Nadya

NIM. 051811133212

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini.

Nama : Alfi Husnul Nadya

NIM : 051811133212

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak skripsi yang saya tulis dengan judul:

**Studi *In Silico* dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan Asam-
O-benzoil-5-metilsalisilat sebagai Penghambat Siklooksigenase-2**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 6 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Alfi Husnul Nadya

NIM. 051811133212

KATA PENGANTAR

Dengan mengucap puji syukur kehadiran Allah SWT yang senantiasa telah memberikan rahmat serta hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Skripsi dengan judul **“Studi *In Silico* dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan Asam-*O*-benzoil-5-metilsalisilat sebagai Penghambat Siklooksigenase-2”** ini dapat terselesaikan atas bantuan dan dukungan dari banyak pihak dan oleh karenanya penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanto, MS., selaku dosen pembimbing utama dan Prof. Dr. apt. Siswandono, MS., selaku dosen pembimbing serta yang bersedia meluangkan waktu, mencurahkan tenaga dan pikiran, dan dengan penuh kesabaran memberikan petunjuk, pengarahan, serta dengan segenap hati memberikan dorongan untuk menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak, selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan dilengkapi dengan segala fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh pendidikan program Sarjana.
3. Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan dilengkapi dengan segala fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh pendidikan program Sarjana.
4. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si., selaku ketua Departemen Ilmu Kefarmasian atas kesempatan yang diberikan dilengkapi dengan segala fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh pendidikan program Sarjana.
5. Prof. Dr. apt. Siswandono, MS., selaku dosen Kimia Medinisal yang senantiasa membagi berbagai aplikasi berlisensi yang diperlukan dalam penelitian ini serta meluangkan waktu, mencurahkan tenaga dan pikiran untuk pelatihan penggunaan aplikasi tersebut.

6. Prof. Dr. apt. Sudjarwo, MS., dan Dr. apt. Suzana, MSi. sebagai dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu, mencurahkan tenaga dan pikiran untuk memberikan kritik dan saran demi perbaikan skripsi ini.
7. Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanto, MS., selaku dosen wali yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan segala perhatian selama penulis menempuh pendidikan S-1 di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Seluruh staf pengajar yang telah bersedia meluangkan waktu, mencurahkan tenaga dan pikiran untuk mendidik, membimbing, serta membagi ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Kedua orang tua (Bapak & Ibu) dan kakak (Mbak Is) serta adik tercinta (Daniel) atas segala doa yang dipanjatkan, dukungan dan perhatian yang selalu dicurahkan selama ini.
10. Kementerian agama yang telah memberikan beasiswa penuh kepada saya selama masa studi sarjana hingga pendidikan profesi.
11. Teman-teman terdekat saya: Nabiela yang telah meluangkan waktunya untuk *sharing, caring* dan menasihati saya.
12. Teman seperjuangan selama berkuliah: Alisa dan Vinka yang selalu menampung saya di kos, belajar Bersama, dan membantu saya di saat saya membutuhkan, Cesi yang telah meminjamkan bukunya, Manis yang menjadi teman belajar saat ujian dan atas segala dorongan dan motivasi yang diberikan, serta senantiasa telah menjadi tempat berbagi cerita.
13. Teman-teman seangkatan penerima beasiswa PBSB (Program Beasiswa Santri Berprestasi) yang telah memberi dukungan dan motivasi hingga akhirnya saya sampai di titik ini.
14. Teman seperjuangan skripsi studi *in silico* dan seluruh kelompok skripsi di Departemen Ilmu Kefarmasian khususnya kimia medisinal yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

15. Teman-teman angkatan 2018 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan teman-teman kelas D yang telah berbagi suka dan duka selama menempuh pendidikan.
16. Serta seluruh pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda atas kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dari penelitian ini, maka dari itu setiap upaya pengembangan hasil penelitian ini, baik berupa kritik ataupun saran akan diterima dengan senang hati. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya dalam pengembangan obat baru di masa kini dan masa yang akan datang.

Penulis

RINGKASAN

Studi *In Silico* dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan Asam-*O*-benzoil-5-metilsalisilat sebagai Penghambat Siklooksigenase-2

Alfi Husnul Nadya

Nyeri merupakan gejala umum yang mengganggu dari banyak penyakit yang ditimbulkan oleh adanya inflamasi. Salah satu obat untuk meredakan nyeri yakni NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*). Mekanisme kerjanya yakni menghambat enzim siklooksigenase yang terlibat dalam pengubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan yang merupakan mediator inflamasi (Tomić *et al.*, 2017). Salah satu obat NSAID paling awal adalah turunan asam salisilat yang menunjukkan efek analgesik dan antipiretik (Curry *et al.*, 2005), turunannya yang paling umum digunakan adalah aspirin (Diyah *et al.*, 2020). Potensi iritasi lambung yang muncul akibat penggunaan turunan asam salisilat mendorong perlunya dilakukan modifikasi molekul senyawa yang telah ada (Siswandono dan Widiandani, 2016). Modifikasi struktur senyawa induk dengan substitusi gugus metil (CH₃) pada posisi para terhadap gugus hidroksi (OH) dengan tujuan untuk meningkatkan lipofilisitas senyawa sehingga dapat meningkatkan kemampuannya dalam menembus membran biologis dan diharapkan dapat meningkatkan aktivitas analgesik yang spesifik pada reseptor COX-2 (kode PDB: 3LN1). Modifikasi struktur dilakukan melalui perubahan sifat hidrofobik, elektronik, dan sterik yang dapat mempengaruhi aktivitas biologis. HKSA atau hubungan kuantitatif struktur-aktivitas memegang peranan penting dalam pengembangan obat (Tandon *et al.*, 2019), melalui HKSA penggunaan waktu dan biaya dapat ditekan dan meminimalisir faktor coba-coba (Siswandono dan Widiandani, 2016) serta dapat mengidentifikasi gugus yang berkontribusi terhadap aktivitas/properti/toksisitas biologis dari suatu molekul obat (Siswandono, 2016).

Pada penelitian ini pengembangan senyawa turunan asam *O*-benzoil-5-metilsalisilat dilakukan melalui beberapa tahapan yang dilakukan secara *in silico*. Tahap pertama yakni merancang senyawa turunan. Asam 5-metilsalisilat dimodifikasi pada cincin aromatik melalui pendekatan Topliss dengan substituen-substituen yang berbeda sifat hidrofobik, elektronik, dan steriknya, menghasilkan senyawa turunan asam *O*-benzoil-5-metilsalisilat. Substituen yang digunakan adalah: 2-kloro (2-CBM), 3-kloro (3-CBM), 4-kloro (4-CBM), 2,4-dikloro (2,4-DCBM), 3,4-dikloro (3,4-DCBM), 4-bromo (4-BBM), 4-metil (4-MBM), 4-metoksi (4-MXBM), 3-triflorometil (3-TFM), 4-triflorometil (4-TFM), 3-nitro (3-NBM), 4-nitro (4-NBM), 4-floro (4-FBM), dan 4-*t*-butil (4-TBBM). Turunan tersebut dapat disintesis dengan mereaksikan dengan pereaksi turunan benzoil klorida melalui reaksi substitusi asil nukleofilik. Selanjutnya senyawa turunan yang dihasilkan diuji secara *in silico* untuk memprediksi parameter fisikokimianya (hidrofobik, elektronik, sterik) menggunakan program komputer *ChemOffice*. Parameter hidrofobik menggunakan nilai ClogP, 3 senyawa dengan nilai CLogP tertinggi yaitu 2,4-DCBM, 3,4-DCBM, dan 4-TBBM dengan nilai CLogP

berturut-turut 4,6375, 4,9575, 5,4775 sedangkan senyawa pembanding atau selekoksib memiliki CLogP sebesar 4,3720. Senyawa turunan tersebut diprediksi memiliki kemampuan menembus membran biologis yang lebih besar. Parameter elektronik menggunakan nilai E_{total} , terdapat 7 senyawa dengan nilai E_{total} lebih rendah dari senyawa induk yaitu 2-CBM, 3-CBM, 4-CBM, 2,4-DCBM, 4-BBM, 4-MXBM, dan 4-FBM dengan nilai E_{total} secara berurutan yaitu 67,4585; 72,0922; 81,1897; 59,5277; 81,6511; 76,7151; 79,8482. Senyawa turunan ini diprediksi memiliki bentuk konformasi yang lebih stabil dibandingkan senyawa induk. Adapun parameter sterik menggunakan nilai CMR, senyawa turunan asam *O*-benzoil-5-metilsalisilat memiliki nilai CMR berkisar antara 6,9843 hingga 8,8240. Adapun senyawa pembanding (selekoksib) memiliki nilai CMR yang lebih besar dibandingkan senyawa-senyawa turunan yaitu sebesar 9,1447. Karena CMR dapat bersifat berlawanan, maka interpretasi nilai CMR harus dilakukan studi lanjutan mengenai hubungan antara nilai CMR dengan aktivitasnya.

Tahap selanjutnya diprediksi sifat farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan toksisitasnya (ADMET) melalui program pkCSM *online*. Berdasarkan nilai %HIA seluruh senyawa turunan dapat diabsorpsi dengan baik dalam usus manusia, pada prediksi nilai *Caco2 permeability* seluruh senyawa diprediksi memiliki kemampuan permeabilitas yang baik kecuali senyawa 2,4-DCBM, 3,4-DCBM, dan 4-TBBM karena memiliki nilai *Caco2 permeability* <0,90. Sedangkan pada prediksi distribusi menurut nilai VD_{ss} senyawa induk, turunan, dan senyawa pembanding diprediksi memiliki VD_{ss} yang rendah sehingga distribusinya di plasma lebih tinggi dibandingkan di jaringan. Sedangkan pada prediksi *BBB permeability* senyawa induk dan turunannya memiliki nilai *BBB permeability* >-1 yaitu berkisar dari -0,575 hingga -0,190 sehingga seluruh senyawa diprediksi memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang moderat. Pada prediksi metabolisme, senyawa induk dan turunannya serta senyawa pembanding diprediksi bukan merupakan penghambat CYP2D6 dan CYP3A4. Pada prediksi ekskresi baik senyawa induk dan turunannya serta senyawa pembanding memiliki nilai log klirens total <0,699 sehingga diprediksi memiliki nilai klirens total yang rendah sehingga senyawa dapat bertahan dalam tubuh lebih lama, dan berdasarkan prediksi substrat OCT2 baik senyawa induk maupun turunannya diprediksi bukan merupakan substrat OCT2, namun senyawa pembanding diprediksi berperan sebagai substrat OCT2.

Pada prediksi toksisitas berdasarkan data LD_{50} , senyawa induk, turunan maupun senyawa pembanding memiliki nilai LD_{50} berkisar dari 590,7-873,0 g/kg sehingga digolongkan kedalam senyawa relatif tidak membahayakan. Pada prediksi toksisitas lainnya yakni *Ames toxicity* terdapat satu senyawa turunan yang bersifat mutagenik maupun karsinogenik yaitu 3-NBM, sedang pada prediksi *hepatotoxicity* terdapat tiga senyawa turunan yang bersifat hepatotoksik yaitu 3-NBM, 4-NBM, dan 4-TBBM. Adapun senyawa pembanding atau selekoksib tidak bersifat mutagenik dan karsinogenik namun bersifat hepatotoksik. Tahap selanjutnya yaitu prediksi aktivitas analgesik pada reseptor COX-2 (kode PDB: 3LN1) melalui *docking* menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD) menggunakan nilai *rerank score* (RS). Senyawa dengan nilai *rerank score* paling rendah menunjukkan interaksi obat-reseptor yang paling stabil dan diprediksi mempunyai aktivitas biologis paling tinggi diantara turunan tersebut (Siswandono, 2016). Berdasarkan hasil *docking* terdapat 10 senyawa turunan dengan nilai RS lebih rendah dari senyawa induk sehingga diprediksi memiliki ikatan obat-reseptor yang lebih baik, 3 senyawa turunan yang memiliki nilai *docking* tertinggi yaitu 3-TFM (RS = -125,252), 4-TFM (RS = -124,596), dan 4-TBBM (RS = -120,873). Dibanding

selekoksib ($RS = -140,143$) semua senyawa turunan asam *O*-benzoil-5-metilsalisilat memiliki nilai RS yang lebih tinggi sehingga diprediksi memiliki aktivitas sebagai penghambat COX-2 yang lebih rendah dibanding selekoksib, hal ini disebabkan karena selekoksib merupakan senyawa penghambat COX-2 yang selektif.

Tahap terakhir yaitu analisis hubungan kuantitatif struktur dan sifat fisikokimia senyawa (hidrofobik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi aktivitas sebagai penghambat COX-2 dan absorpsi dari semua turunan asam *O*-benzoil-5-metilsalisilat menggunakan program SPSS. Berdasarkan persamaan regresi linier maupun non linier yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang linier ataupun non linier antara sifat fisikokimia dengan aktivitas sebagai penghambat COX-2 baik satu parameter, dua parameter, maupun tiga parameter karena dari semua persamaan yang diperoleh memiliki nilai signifikansi $>0,05$. Adapun berdasarkan persamaan linier maupun non linier hasil analisis hubungan kuantitatif struktur dan sifat fisikokimia senyawa (hidrofobik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi absorpsi menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang linier atau non linier antara sifat fisikokimia dengan sifat absorpsi yang ditunjukkan oleh nilai $\log \%HIA$. Persamaan linier maupun non linier terbaik berdasarkan kriteria statistik yaitu $\text{Log \%HIA} = 0,067 \text{ CLog P} - 0,067 \text{ CMR} - 0,001 \text{ Etot} + 2,281$. Dengan kriteria statistik berupa nilai signifikansi $<0,05$ ($0,001$), nilai R_{hitung} lebih besar dari R_{tabel} ($0,882 > 0,553$), nilai F_{hitung} lebih besar dari F_{tabel} ($12,803 > 3,59$), simpangan baku yang terendah ($0,0223$). Melalui persamaan ini diketahui bahwa absorpsi akan cenderung meningkat dengan meningkatnya nilai parameter hidrofobik dan menurunnya parameter elektronik dan sterik.

ABSTRACT**In Silico Study and Quantitative Structure-Activity Relationship of *O*-benzoyl-5-methylsalicylic Acid Derivative Compounds as Cyclooxygenase-2 Inhibitors**

Alfi Husnul Nadya

Quantitative structure-activity/property relationship (QSAR/QSPR) was carried out to design analgesic agents based on salicylic acid derivatives on the COX-2 receptor (PDB code: 3LN1) using celecoxib as comparison. The parent compound *O*-benzoyl-5-methylsalicylic acid is modified on aromatic ring structure based on Topliss method and employed nucleophilic acyl substitution reaction to obtain 14 derivatives with different substituents. Structure modification based on change in physicochemical properties (hydrophobic, electronic, steric). Hydrophobic descriptor was determined using CLogP, electronic descriptor using E_{tot} and steric descriptor using CMR. Those descriptors were calculated using ChemDraw and Chem3D. The aims of this *in silico* study were to predict analgesic activity on the COX-2 receptor by molecular docking using Molegro Virtual Docker, ADMET prediction using pkCSM online, and QSAR/QSPR study of derivative compounds by linear and nonlinear regression using SPSS statistic program. All derivatives were predicted to be well absorbed in gastrointestinal tracts, highly distributed in tissue and moderate crossing to the blood brain barrier. All derivatives were not the CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors, they were predicted to have low total clearance and not OCT2 substrate. In toxicity prediction, based on LD_{50} value they were predicted to be relatively harmless compound. 3-NBM was predicted to be potentially mutagenic and carcinogenic. While 3-NBM, 4-NBM, 4-TBBM, and celecoxib were predicted to be hepatotoxic compounds. None of the derivative compounds had better analgesic activity on COX-2 receptor than celecoxib. The result showed that the best linear regression equations for QSPR based on statistical criteria are $\text{Log \%HIA} = 0,067 \text{ CLog P} - 0,067 \text{ CMR} - 0,001 \text{ Etot} + 2,281$.

Keywords: QSAR, salicylic acid, in silico, celecoxib, analgesic.

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	i
SURAT PERNYATAAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.3.1 Tujuan Umum.....	8
1.3.2 Tujuan Khusus.....	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Tinjauan Tentang Nyeri.....	10
2.1.1 Pengertian Nyeri.....	10
2.1.2 Klasifikasi Nyeri.....	11
2.1.3 Fungsi Enzim Siklooksigenase dan Prostaglandin	14
2.2 Tinjauan Tentang Analgesik Antiinflamasi Non Steroid	17
2.3 Tinjauan Tentang Reaksi Substitusi Asil Nukleofilik	28
2.4 Tinjauan Tentang Uji <i>In Silico</i>	29
2.5 Tinjauan Tentang Modifikasi Struktur Molekul Melalui Pendekatan Metode Topliss	30
2.6 Tinjauan Tentang pkCSM	32

2.7 Tinjauan Tentang <i>Molegro Virtual Docker</i> (MVD)	35
2.8 Tinjauan Tentang Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)	36
2.8.1 Parameter Hidrofobik.....	37
2.8.2 Parameter Elektronik.....	38
2.8.3 Parameter Sterik.....	39
2.8.4 Kriteria Statistik.....	39
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	41
3.1 Kerangka Konseptual	41
3.2 Skema Kerangka Konseptual.....	44
3.3 Hipotesis	45
BAB IV METODE PENELITIAN	46
4.1 Rancangan Penelitian	46
4.2 Variabel Penelitian	47
4.2.1 Variabel Bebas.....	47
4.2.2 Variabel Tergantung.....	47
4.3 Bahan dan Alat	47
4.3.1 Bahan Penelitian.....	47
4.3.2 Alat Penelitian.....	49
4.4 Prosedur Kerja	49
4.4.1 Merancang Senyawa Uji.....	49
4.4.2 Prediksi Nilai Sifat Fisikokimia.....	53
4.4.3 Prediksi Nilai Farmakokinetika dan Toksisitas (ADMET).....	55
4.4.4 Penentuan Nilai Prediksi Aktivitas Analgesik terhadap Reseptor COX-2.....	58
4.5 Analisis HKSA	75
4.6 Interpretasi Hasil.....	80
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	81

5.1 Merancang senyawa uji	81
5.2 Prediksi nilai parameter fisikokimia.....	85
5.3 Prediksi nilai parameter farmakokinetika dan toksisitas	90
5.3.1 Prediksi absorpsi.....	90
5.3.2 Prediksi distribusi.....	92
5.3.3 Prediksi metabolisme.....	94
5.3.4 Prediksi ekskresi.....	95
5.3.5 Prediksi toksisitas.....	96
5.4 Prediksi aktivitas analgesik terhadap reseptor COX-2	99
5.4.1 Mengunduh reseptor.....	99
5.4.2 <i>Docking</i> 14 Senyawa Turunan Asam <i>O</i> -benzoil-5- metilsalisilat dan Senyawa Pembanding Selekoksib.....	101
5.4.3 Interaksi Ligan dengan Residu Asam Amino COX- 2.....	104
5.5 Analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA).....	112
5.5.1 Hasil analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA).....	112
5.5.2 Hasil analisis hubungan kuantitatif struktur-properti (HKSP).....	113
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	116
6.1 Kesimpulan.....	116
6.2 Saran.....	117
DAFTAR PUSTAKA	118

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
II.1	Fungsi Prostaglandin, Prostaglandin, dan Tromboksan	16
IV.1	Senyawa Turunan Asam <i>O</i> -benzoil-5-metil salisilat	49
IV.2	Nilai Koefisien Korelasi	80
IV.3	Nilai F pada tingkat kepercayaan 95%	81
V.1	Senyawa Turunan Asam- <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat	83
V.2	Struktur 2D dan 3D senyawa asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan 14 turunannya, dan senyawa pembanding (selekoksib)	84
V.3	Prediksi Nilai CLog P	86
V.4	Data <i>rule of five</i> Lipinski senyawa asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan turunannya serta senyawa pembanding	88
V.5	Prediksi Nilai E_{total}	89
V.6	Prediksi Nilai CMR	90
V.7	Prediksi Absorpsi	92
V.8	Prediksi Distribusi	94
V.9	Prediksi Metabolisme	95
V.10	Prediksi Ekskresi	97
V.11	Prediksi dan Interpretasi LD50	98
V.12	Kategori Toksisitas Akut menurut Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia nomor 7 tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara <i>In Vivo</i>	99
V.13	Prediksi Toksisitas	100
V.14	Prediksi Nilai RMSD (<i>Root Mean Square Deviation</i>)	102
V.15	Prediksi <i>Rerank Score</i>	104
V.16	Ikatan asam amino COX-2 (kode PDB: 3LN1) dengan ligan (asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan turunannya serta senyawa pembanding atau selekoksib)	106

V.17	Gambaran 2D dan 3D proses interaksi asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan turunannya serta senyawa pembanding (selekoksib) dengan reseptor COX-2 (kode PDB: 3LN1)	109
V.18	Persamaan HKSA dengan log <i>rerank score</i> (RS) sebagai <i>dependent variable</i>	114
V.19	Persamaan HKSP dengan log <i>human intestinal absorption</i> (HIA) sebagai <i>dependent variable</i>	115

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	Struktur prostaglandin	16
2.2	Bagan sintesis prostaglandin	17
2.3	Mekanisme hambatan COX-2	18
2.4	Struktur umum turunan asam salisilat	18
2.5	Struktur aspirin	19
2.6	Struktur diflunisal	20
2.7	Struktur umum turunan 5-pirazolidindion	20
2.8	Struktur fenilbutazon	21
2.9	Struktur umum turunan asam <i>N</i> -arilantranilat	21
2.10	Struktur asam mefenamat	22
2.11	Struktur umum turunan asam arilasetat	22
2.12	Struktur naproksen	23
2.13	Struktur nabumeton	23
2.14	Struktur ibuprofen	23
2.15	Struktur diklofenak	23
2.16	Struktur umum turunan asam heteroarilasetat	24
2.17	Struktur sulindak	24
2.18	Struktur ketorolak	25
2.19	Struktur meloksikam	26
2.20	Struktur piroksikam	27
2.21	Struktur selekoksib	28
2.22	Mekanisme reaksi substitusi asil nukleofilik	29
2.23	Skema operasional substitusi aromatik model pendekatan Topliss	31
2.24	Skema operasional substitusi rantai samping alifatik model pendekatan Topliss	32
3.1	Skema kerangka konseptual	44
4.1	Bagan kerangka operasional penelitian	46

5.1	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan turunannya dimana x adalah substituent yang terikat pada reagen benzoil klorida (<i>Chemdraw</i>)	81
5.2	Reseptor COX-2 dengan kode PDB 3LN1	100
5.3	5 <i>Cavity</i> (yang ditunjukkan oleh panah) pada reseptor COX-2 dengan kode PDB 3LN1	100
5.4	<i>Cavity</i> 3 pada reseptor COX-2 dengan kode PDB 3LN1	100
5.5	Hasil <i>docking</i> 16 senyawa uji	101

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Hasil Prediksi ADMET Asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan 14 Senyawa Turunannya serta Senyawa Pembanding (Selekoksib)	119
2	Hasil Doking (Rerank Score) Asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan 14 Senyawa Turunannya serta Senyawa Pembanding (Selekoksib)	125
3	Hasil Analisis HKSA Asam <i>O</i> -benzoil-5-metilsalisilat dan 14 Senyawa Turunannya serta Senyawa Pembanding (Selekoksib)	128

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	= Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas
BBB	= <i>Blood Brain Barrier</i>
BM	= Berat Molekul
CADD	= <i>Computer-Aided Drug Design</i>
CAMD	= <i>Computer-Aided Molecular Design</i>
CHPA	= <i>Consumer Healthcare Product Association</i>
CNS	= Central Nervous System
COX-1	= <i>Cyclooxygenase 1</i>
COX-2	= <i>Cyclooxygenase 2</i>
E _{HOMO}	= <i>Highest Occupied Molecular Orbitals Energy</i>
E _{LUMO}	= <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital Energy</i>
E _{total}	= Energi Total
HIA	= <i>Human Intestinal Absorption</i>
HKSA	= Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas
HKSP	= Hubungan Kuantitatif Struktur-Properti
IASP	= <i>International Association of Study of Pain</i>
ICD	= <i>International Chronic Disease</i>
IL-1	= Interleukin-1
IUPAC	= <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LBDD	= <i>Ligand Based Drug Design</i>
LD ₅₀	= <i>Letal Dose 50</i>
LFER	= <i>Linear Free Energy Relationships</i>
MVD	= <i>Molegro Virtual Docker</i>
CMR	= <i>Calculated Molar Refractivity</i>
MW	= <i>Molecular Weight</i>
NSAID	= <i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
OCT2	= <i>Organic Cation Transporter 2</i>
OTC	= <i>Over The Counter</i>
PDB	= <i>Protein Data Bank</i>
PG	= Prostaglandin

PGD ₂	= Prostaglandin D ₂
PGE ₂	= Prostaglandin E ₂
PGG ₂	= Prostaglandin G ₂
PGH ₂	= Prostaglandin H ₂
PGI ₂	= Prostaglandin I ₂
QSAR	= Quantitative Structure Activity-Relationship
QSPR	= Quantitative Structure Property-Relationship
RS	= <i>Rerank Score</i>
RMSD	= <i>Root Mean Square Deviation</i>
SBDD	= <i>Structure Based Drug Design</i>
SMILES	= <i>Simplified Molecular Input-Line-Entry System</i>
SSP	= Sistem Saraf Pusat
SUR-1	= Sulfonilurea-1
TNF- α	= <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TXA ₂	= Tromboksan A ₂
VD _{ss}	= <i>Steady State Volume of Distribution</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>
HBM	= Asam-O-benzoil-5-metilsalisilat
2-CBM	= Asam-O-(2-Klorobenzoil)-5-metilsalisilat
3-CBM	= Asam-O-(3-Klorobenzoil)-5-metilsalisilat
4-CBM	= Asam-O-(4-Klorobenzoil)-5-metilsalisilat
2,4-DCBM	= Asam-O-(2,4-diklorobenzoil)-5-metilsalisilat
3,4-DCBM	= Asam-O-(3,4-diklorobenzoil)-5-metilsalisilat
4-BBM	= Asam-O-(4-bromobenzoil)-5-metilsalisilat
4-MBM	= Asam-O-(4-metilbenzoil)-5-metilsalisilat
4-MXBM	= Asam-O-(4-metoksibenzoil)-5-metilsalisilat
3-TFM	= Asam-O-((3-trifluorometil)benzoil)-5-salisilat
4-TFM	= Asam-O-((4-trifluorometil)benzoil)-5-metilsalisilat
3-NBM	= Asam-O-(3-nitrobenzoil)-5-metilsalisilat
4-NBM	= Asam-O-(4-nitrobenzoil)-5-metilsalisilat
4-FBM	= Asam-O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat
4-TBBM	= Asam-O-(4-tercier-butylbenzoil)-5-metilsalisilat