

Journal Unair

MEDICINE
journal category
LAW
journal category

SCIENCES
journal category
ECONOMY
journal category

ANIMAL-AGRICULTURE
journal category
PHARMACY
journal category
HEALTH
journal category

PSYCHOLOGY
journal category

SOCIAL HUMANISM
journal category

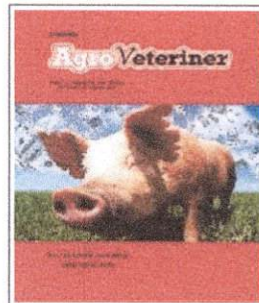
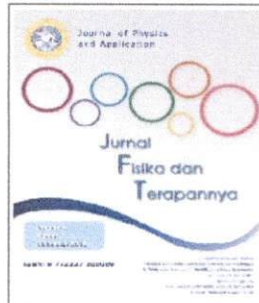


Table of Content

Berkala Ilmiah Kimia Farmasi [BIKF]

Berkala Ilmiah Kimia Farmasi adalah jurnal online dan tercetak yang diterbitkan oleh Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Terbit dua kali dalam setahun, tiap bulan Juni dan November.

Penerbitan Berkala Ilmiah Kimia Farmasi bertujuan untuk memfasilitasi interaksi, diskusi, dan pemutakhiran gagasan penelitian di bidang farmasi, khususnya di bidang kimia farmasi di Indonesia.

Redaksi menerima artikel penelitian untuk dipublikasikan dalam Berkala Ilmiah Kimia Farmasi. Artikel dapat dikirimkan melalui email : bikfar@ff.unair.ac.id

ISSN : 2302-8270

Volume 2 / Nomor : 1 / Published : 2013-06

Cover Media	Content
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Validasi spektrofotometri visible untuk penentuan kadar formalin dalam daging ayam 2. Validasi metode kromatografi gas-spektrometri massa untuk penetapan kadar residu endosulfan dalam kubis 3. Sintesis dan uji aktivitas antikanker senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea 4. Pengaruh gugus metoksi posisi orto (o) dan para (p) pada benzaldehida terhadap sintesis turunan khalkon dengan metode kondensasi aldol 5. Modifikasi struktur n-fenilurea menjadi senyawa baru n-benzoilfenilurea dan 4-fluorobenzoilfenilurea serta uji aktivitasnya sebagai penekan susunan saraf pusat 6. Aktivitas antinociceptiv dan uji <i>in silico</i> terhadap cyclooxygenase dari asam p-metoksisinamat dan asam m-metoksisinamat 7. Docking dan modifikasi struktur senyawa baru turunan parasetamol

Information BIKF

Susunan Dewan Redaksi

Informasi

Alamat Redaksi

Pernyataan originalitas naskah

Petunjuk Penulisan Naskah

e-journal Unair

Journal Unair

MEDICINE
journal category
LAW
journal category

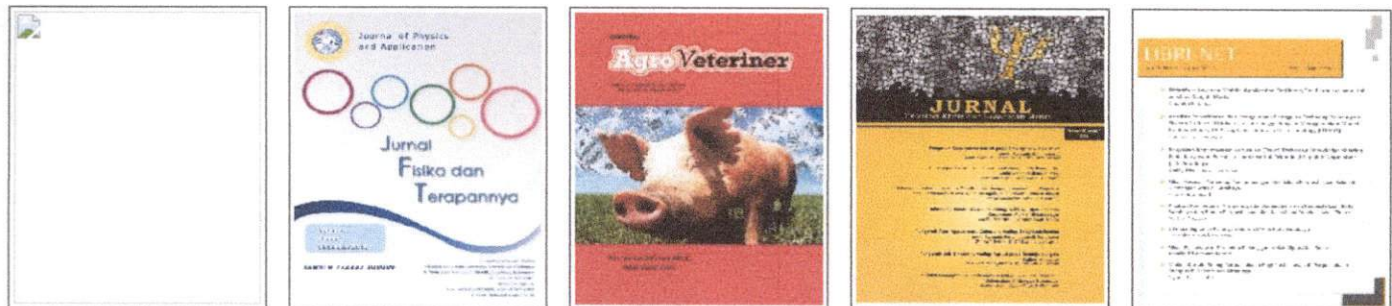
SCIENCES
journal category
ECONOMY
journal category

ANIMAL-AGRICULTURE
journal category
PHARMACY
journal category

HEALTH
journal category

PSYCHOLOGY
journal category

SOCIAL HUMANISM
journal category



Information Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

Susunan Dewan Redaksi Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

Pengelola Jurnal

Pelindung	: Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., PhD., Apt. (Ketua Departemen Kimia Farmasi)
Editor in Chief	: Dr. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si., Apt.
Manuscript Editor	: Dr. Achmad Toto Poernomo, M.Si., Apt. M. Faris Adrianto, S.Farm, M.Si., Apt.
Editor in Board (Reviewer)	: Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. : Prof. Dr. Noor Erma SN, M.S., Apt. Prof. Dr. Sudjarwo, M.S., Apt. Dr. Isnaeni, M.S., Apt. Dr. Asri Darmawati, M.S., Apt. Dr. Bambang Tri Purwanto, M.S., Apt. Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., PhD., Apt. Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt.
Sekretaris	: Febri Annuryanti, S.Farm, M.Sc., Apt. Kholis Amalia N., S.Farm., M.Sc., Apt.
Distributor dan Marketing	: Dr. Tri Widiandani, Sp.FRS, Apt.
Uploader	: Kustiawan

Alamat Redaksi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286

Telp. 031-5033710, Fax. 031-5020514

e-mail: bikfar@ff.unair.ac.id

2019-11-07, Source : -

About Journal

Vision & Mission, Goals

AKTIVITAS ANTINOCICEPTIV DAN UJI *IN SILICO* TERHADAP *CYCLOOXYGENASE* DARI ASAM *P*-METOKSISINAMAT DAN ASAM *M*-METOKSISINAMAT

JUNI EKOWATI, NUZUL W. DIYAH

Departement of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,
Airlangga University, Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya
e-mail : j_ekowati@yahoo.com

ABSTRACT

The object of this study was to prove antinociceptive activity of *p*-methoxycinnamic acid and *m*-methoxycinnamic acid by writhing test method and their *in silico* test against cyclooxygenase (COX-1 PDB ID = 1PTH; COX-2 PDB ID = 1CX2) using Molegro computer programme ver 5.5. The results showed that both of test compounds have antinociceptive activity which are dose dependent. The antinociceptive potential of the both compounds are higher than acetyl salicylic acid. The results of *in silico* test showed affinity of APMS and AMMS against COX-1 and COX-2 are better than acetyl salicylic acid.

Keywords : *p*-methoxycinnamic acid, *m*-methoxycinnamic acid, writhing test, antinociceptive, cyclooxygenase

PENDAHULUAN

Struktur senyawa obat dapat mempengaruhi aktivitas biologis karena sifat fisiko kimia yang berbeda-beda. Contohnya asam *o*-hidroksibenzoat dan asam *p*-hidroksibenzoat memiliki aktivitas yang berbeda karena letak gugus -OH yang berbeda pada inti aromatis. Bentuk tiga dimensi struktur obat tersebut juga akan memengaruhi interaksi obat-reseptor. Hal ini disebabkan perbedaan reaktivitas kimia, ukuran, bentuk, stereokimia dan distribusi gugus fungsi akan mempengaruhi resonansi maupun efek induksinya dalam hubungan ikatan dengan reseptor (Patrick G., 2009).

Ekowati *et al.* (2005) telah melakukan sintesis dua derivat asam metok-sisinamat (posisi *meta*- dan *para*-) melalui reaksi Knoevenagel. Asam *o*-metoksisinamat (AOMS) telah dilaporkan memiliki aktivitas analgesik lebih baik daripada asam asetil salisilat (Ekowati *et al.*, 2010). Derivat asam sinamat yang lain, yaitu etil *p*-metoksisinamat (EPMS) dilaporkan memiliki aktivitas analgesik anti infla-masi dengan mekanisme kerja secara non selektif menghambat COX-1/2 (Ridtidid *et al.*, 2008; Umar *et al.*, 2012). Oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan uji aktivitas analgesik dari asam *p*-metoksisinamat (APMS)

dan asam *m*-metoksisinamat (AMMS).

Salah satu *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) yang masih banyak penggunaannya hingga saat ini adalah asam asetil salisilat. Mekanisme kerja NSAID pada umumnya, termasuk asam asetil salisilat ini adalah melalui hambatan aktivitas cyclooxygenase (COX1/2) sehingga menghambat produksi prostaglandin (Adinarayana *et al.*, 2012; Little *et al.*, 2007). Oleh karena itu pada penelitian ini sebagai pembandingan digunakan asam asetil salisilat.

Aktivitas antinociceptiv senyawa APMS dan AMMS pada penelitian ini diuji dengan menggunakan metode *writhing test*. Senyawa penginduksi pada *writhing test* adalah larutan asam asetat 0,6%. Potensi senyawa uji sebagai antinociceptiv dapat diamati dari jumlah respon geliat mencit yang diberi senyawa uji pada dosis tertentu dibandingkan dengan mencit kelompok kontrol. Penurunan jumlah respon geliat akibat perlakuan senyawa uji dibandingkan dengan kelompok kontrol dinyatakan sebagai % proteksi (Ali *et al.*, 2013).

Mekanisme aktivitas antinociceptiv APMS dan AMMS diuji secara *in silico* terhadap COX-1 (PDB 1PTH) dan COX-2 (PDB 1CX2) dari APMS dan AMMS.

hal 33-40

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan dan Alat : Senyawa uji diperoleh dari Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Asam asetat p.a. (E. Merck), CMC-Na ph.g (Brataco), Asam asetil salisilat p.a (Bayer). Mortir dan stamper, jarum injeksi 26G (Terumo), Software ChemBioDraw Ultra ver 11 (Cambridge Soft) digunakan untuk menggambar struktur 3D, Program komputer Molegro Virtual Docker (MVD) ver 5.5. (CLC Bio) digunakan untuk uji *in silico*.

Uji writhing test

Uji writhing test dilakukan dengan menggunakan larutan asam asetat 0,6% sebagai penginduksi. Perbandingan yang digunakan adalah asam asetilsalisilat (ASA). Sediaan uji APMS dan AMMS maupun ASA dibuat bentuk suspensi dalam larutan CMC-Na 0,5%. Dosis senyawa uji adalah 50, 100 dan 200 mg/kg BB. Hewan coba mencit *Mus musculus* dengan berat badan 20-30g diadaptasikan selama satu minggu dalam kandang di ruangan dengan suhu $\pm 25^{\circ}\text{C}$ dan sebelum perlakuan dipuasakan semalam, tetapi tetap diberi minum *ad libitum*. Berat badan masing-masing mencit ditimbang, kemudian dibagi dalam tiga kelompok dosis (50, 100 dan 200 mg/kgBB), kelompok kontrol negatif (plasebo) dan kelompok kontrol positif (asam asetilsalisilat) yang masing-masing terdiri dari 10 ekor. Mencit tiap kelompok dosis diberi senyawa uji sesuai bobot badannya, sedangkan kelompok kontrol hanya diberi larutan CMC Na 0,5% (plasebo). Uji writhing test dilakukan dengan pemberian senyawa uji pada mencit secara *intraperitoneal*, selanjutnya 20 menit kemudian diikuti penyuntikan dengan larutan asam asetat 0,6% sebanyak 0,01ml/g BB secara *intraperitoneal*.

Lima menit setelah induksi, pengamatan respon nyeri dilakukan selama 30 menit. Respon yang diamati adalah frekuensi geliat kelompok dosis dan kelompok kontrol, yang selanjutnya data frekuensi geliat mencit pada kelompok dosis dan kontrol tersebut digunakan untuk menghitung % proteksi nyeri. Persen proteksi dapat dihitung berdasarkan rumus : selisih frekuensi geliat

kelompok kontrol dengan kelompok dosis di bagi frekuensi kelompok kontrol, dikalikan 100%. Analisis data pada uji writhing test ini menggunakan analisis one way ANOVA ($p < 0,05$).

Uji *in silico*

Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan align method pada struktur ligan PDB 1PTH dan PDB 1CX2. Struktur SAL701 (PDB ID = 1PTH) dan SC58 (PDB ID = 1CX2) diperoleh dari Protein Data Bank (www.pdb.org). Struktur senyawa uji yaitu APMS dan AMMS dibuat dengan program ChemBioDraw Ultra ver. 11 dan dilakukan optimasi geometrinya menggunakan metode MM2 program tersebut dan disimpan dalam format Sybyl Mol2. Uji *in silico* (docking) dilakukan dengan menempatkan senyawa uji pada binding site 1PTH (cavity 3) dengan align method pada ligan referensi (SAL). Evaluasi interaksi antara senyawa uji APMS dan AMMS dilakukan berdasarkan Rank Score (RS)nya, yaitu jumlah energi interaksi ligan-protein dan energi internal ligan (termasuk ikatan hidrogen antara ligan dan protein). Hasil skor tertinggi menunjukkan energi terendah ikatan dan dianggap sebagai model ikatan yang terbaik. Validasi docking dilakukan dengan cara redocking SAL pada cavity-3 1PTH maupun S58 pada cavity-3 1CX2. Hasil docking terbaik bila memenuhi kriteria berikut : i) senyawa uji memiliki energi ikatan paling rendah, ii) secara geometris menempati cavity yang sama dengan SAL701 (PDB 1PTH) atau SC58 (PDB 1CX2).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Induksi larutan asam asetat 0,6% secara intraperitoneal dapat menyebabkan iritasi jaringan peritoneal, sehingga menginduksi terjadinya nyeri yang dapat diamati sebagai respon geliat (Ali et al., 2013). Beberapa derivat asam sinamat telah dilaporkan memiliki aktivitas antinociceptiv pada mencit yang diinduksi larutan asam asetat 0,6%, contohnya AOMS dan EPMS (Ekowati et al., 2010; Umar et al., 2012).

Aktivitas analgesik isomer AOMS yaitu APMS dan AMMS, ditampilkan pada Tabel 1.

Per
Fe
A
Ket. 2

Data pada T penurutan jumlah diinduksi larutan mencit yang di AMMS. Hasil menunjukkan aktivitas antinociceptiv tiap dosis senyawa uji semakin meningkat ditimbulkan. K aktivitas antinociceptiv senyawa ASA = 95,2%. Adanya aktivitas antinociceptiv tiap dosis dan respon antinociceptiv antinociceptiv *dependent*.

Hasil perhit mg/kgBB; APM: 45,47mg/kgBB. antinociceptiv A dibandingkan dengan kontrol.

Aktivitas A' melalui hambatan

Tabel 1. Respon Geliat dan % Hambatan Nyeri Perlakuan Senyawa Uji

Perlakuan	Dosis (mg/kgBB)	Jumlah geliat	% Hambatan nyeri
Pembawa	0	91±4,3	0
ASA	50	61±13,3	32,9
	100	38±5,5	58,3
	200	25±3,4	72,5
APMS	50	46±3,7	49,0
	100	31±7,3	65,9
	200	19±5,5	79,1
AMMS	50	43±4,7	52,7
	100	32±4,6	64,8
	200	17±2,7	81,3

Ket. ASA = asam asetil salisilat, APMS = asam *p*-metoksisinamat, AMMS = asam *m*-metoksisinamat

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa terjadi penurunan jumlah geliat pada mencit yang diinduksi larutan asam asetat 0,6% pada kelompok mencit yang diberi senyawa uji APMS maupun AMMS. Hasil analisis statistik *one way Anova* menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada tiap dosis senyawa uji ($p < 0,05$). Semakin besar dosis semakin besar % hambatan nyeri yang ditimbulkan. Korelasi antara dosis vs geliat senyawa ASA = 89,5%, APMS = 84%, AMMS = 95,2%. Adanya korelasi yang cukup tinggi antara dosis dan respon geliat yang tampak menunjukkan aktivitas antinociceptif senyawa uji bersifat *dose dependent*.

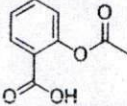
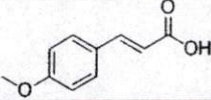
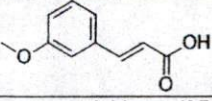
Hasil perhitungan ED₅₀ dari ASA = 84,28 mg/kgBB; APMS = 50,86mg/kgBB; dan AMMS = 45,47mg/kgBB. Hal ini membuktikan aktivitas antinociceptif APMS maupun AMMS lebih kuat dibandingkan dengan ASA.

Aktivitas ASA sebagai antinociceptive adalah melalui hambatan pelepasan prostaglandin dan

phlogistic mediator seperti PGE₂. Level PGE₂ ini akan meningkat dengan adanya induksi asam asetat (Venkatesh, S. & Fatima, S., 2013). Produksi prostaglandin dapat dihambat dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) (Ali *et al.*, 2013). Michelson (2011) melaporkan penggunaan ASA sebagai COX-1 inhibitor dan antiplatelet. Sifat polar dari asam asetil salisilat ($\log P = 1,21$) mendukung aksi kerjanya sebagai analgetika perifer, karena lebih sulit menembus sawar otak. Senyawa uji, yaitu APMS dan AMMS memiliki log P yang sama yaitu 1,81; jika dibanding dengan ASA ada dugaan APMS dan AMMS juga merupakan analgetika yang bersifat perifer walaupun lipofilitasnya sedikit lebih tinggi.

Pengujian mekanisme kerja APMS dan AMMS sebagai antinociceptive dilakukan secara *in silico* menggunakan program komputer Molegro Virtual Docker ver 5.5. Hasil uji ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji *in silico* APMS dan AMMS terhadap COX-1 (PDB 1PTH) dan COX-2 (PDB 1CX2)

Nama Senyawa	Struktur Senyawa	Rank Score (kcal/mol)	
		COX-1	COX-2
ASA		-60,0844	-64,2502
APMS		-71,4474	-69,0685
AMMS		-70,8835	-72,3947

Ket. ASA = asam asetil salisilat, APMS = asam *p*-metoksisinamat, AMMS = asam *m*-metoksisinamat

Data pada Tabel 2 menunjukkan kemungkinan mekanisme kerja APMS maupun AMMS sebagai antinociceptive menyerupai ASA. Hasil uji *in silico* terhadap COX-1 (PDB 1PTH) maupun COX-2 (PDB 1CX2) dari APMS dan AMMS menunjukkan hasil *Rank Score* yang lebih rendah daripada ASA. Hal ini menunjukkan interaksi yang lebih stabil antara APMS dan AMMS dengan COX-1 maupun COX-2 dibandingkan dengan ASA. Data tersebut juga mendukung hasil uji *in vivo* ED50 APMS dan AMMS lebih kecil daripada ASA. Interaksi APMS dan AMMS dengan COX-2 PDB 1CX2 memperkuat prediksi bahwa kedua senyawa tersebut juga memiliki aktivitas antiinflamasi.

Korelasi hasil uji *in silico* (RS) dan uji *in vivo* (ED50) dari masing-masing senyawa uji pada COX-1 = 97,1%, sedangkan pada COX-2 = 91,8%. Hal ini memperkuat dugaan mekanisme hambatan nyeri APMS maupun AMMS melalui hambatan COX 1/2 sejalan dengan mekanisme senyawa NSAID pada umumnya (Yurtsever *et al.*, 2011).

Pose doking senyawa uji pada enzim COX-1 cavity-3 ligan SAL (PDB 1PTH) ditampilkan pada Gambar 1, menunjukkan beberapa asam amino yang terletak pada *active site* (cavity 3) COX-1, diantaranya adalah Arg120, Val349,

Ser353, Tyr355, Ile 523, Ser530, Leu531. Interaksi senyawa uji pada enzim COX-1 ditampilkan pada Gambar 2. Gambar 2a menunjukkan interaksi ligan SAL berupa ikatan hidrogen pada gugus -COOH dengan Arg120 dan Tyr355, sedangkan interaksi sterik tampak pada inti aromatis maupun gugus -OH dari SAL dengan Val349. Gambar 2b menunjukkan interaksi ikatan hidrogen gugus -COOH dari senyawa pembanding ASA dengan Arg120 dan Tyr355; sedangkan interaksi sterik terjadi pada gugus asetil dengan Ser530, Leu531, Pro528 dan Gly526. Interaksi sterik ASA juga terjadi pada inti aromatisnya dengan asam amino Ala527 enzim COX-1.

Interaksi APMS dengan enzim COX-1 (Gambar 2c) berupa ikatan hidrogen tampak pada gugus -COOH dengan Arg120 dan Tyr355. Interaksi sterik APMS tampak pada ikatan rangkap vinilik dengan Tyr355, inti aromatis dengan Ala527, Gly526 dan Val349, gugus -CH₃ dari -OCH₃ dengan Leu532.

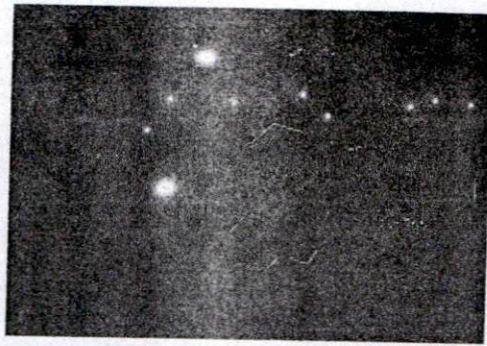
Interaksi AMMS dengan COX-1 (Gambar 2d) menunjukkan adanya ikatan hidrogen dari gugus -COOH dengan Arg120 dan Tyr355. Interaksi sterik AMMS terjadi antara ikatan rangkap vinilik dengan Arg120, inti aromatis dengan Val349 dan gugus -CH₃ dari -OCH₃ dengan Val349, Ser353, Leu352.

Berdasarkan APMS dan AMMS interaksi berupa masing-masing gugus Tyr355. Inti aromatis maupun gugus -OH pada gugus fungsi pada enzim COX-1. Interaksi sterik APMS senyawa asam amino menurunkan aktivitasnya (Yurtsever *et al.*, 2007).

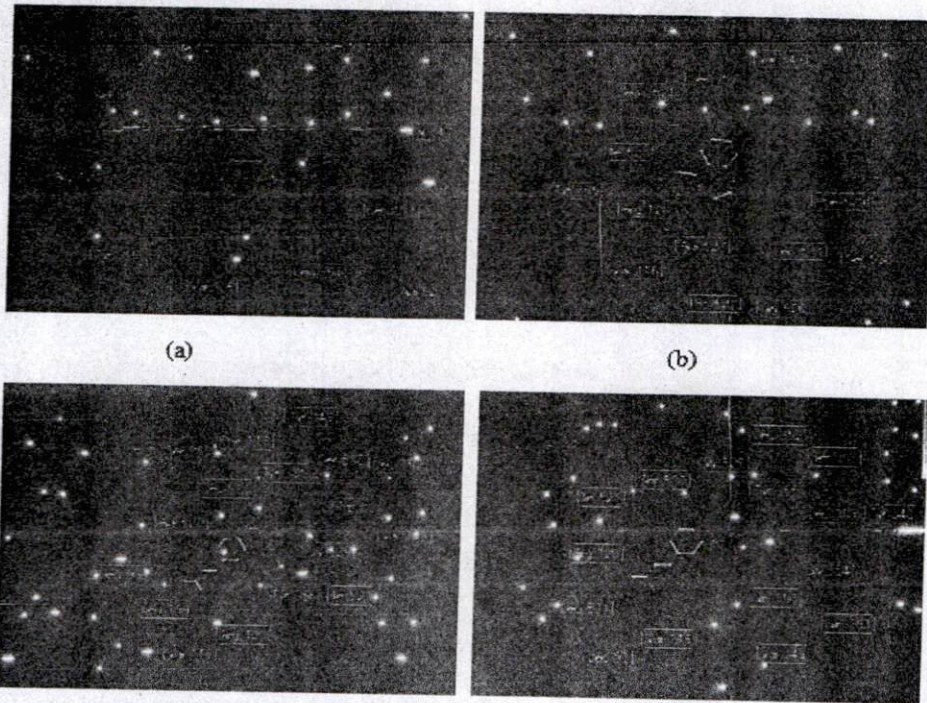
Pose doking senyawa uji pada enzim COX-1 cavity-3 ligan SAL (PDB 1PTH) ditampilkan pada Gambar 3.

30, Leu531.
 zim COX-1
 Gambar 2a
 berupa ikatan
 gan Arg120
 erik tampak
 H dari SAL
 enunjukkan
 COOH dari
 Arg120 dan
 terjadi pada
 1, Pro528
 uga terjadi
 m amino

COX-1
 n tampak
 120 dan
 pak pada
 355, inti
 Val349,
 2.
 (Gambar
 gen dari
 Tyr355.
 a ikatan
 aromatis
 -OCH₃
 eu352.



Gambar 1. Doking Senyawa Uji – SAL (ligan PDB 1PTH) pada enzim COX-1
 Kuning = APMS; Biru = AMMS
 Ungu = ASA; Hijau = SAL



(c) (d)
 Gambar 2. Interaksi senyawa uji – COX-1 PDB 1PTH
 a = SAL; b = ASA; c = APMS; d = AMMS

Berdasarkan Gambar 2 (a-d), ASA, SAL, APMS dan AMMS memiliki kesamaan yaitu interaksi berupa ikatan hidrogen antara masing-masing gugus $-COOH$ dengan Arg120 dan Tyr355. Inti aromatis, ikatan rangkap vinilik maupun gugus $-CH_3$ dari $-OCH_3$ merupakan gugus fungsi penting yang berinteraksi dengan enzim COX-1. Transformasi ikatan rangkap vinilik APMS menjadi ikatan tunggal pada senyawa asam 3-fenil propanoat dapat menurunkan aktivitas analgesiknya (Ekowati *et al.*, 2007).

Pose doking senyawa uji pada enzim COX-2 cavity-3 ligan S58 (PDB 1CX2) ditampilkan pada Gambar 3. Tampak beberapa asam amino

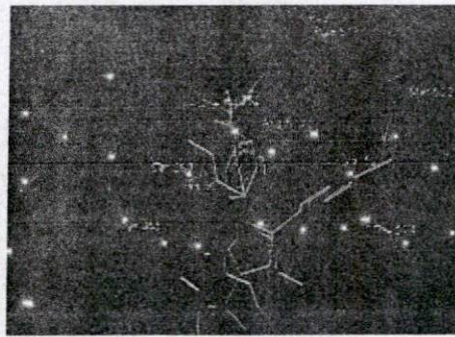
yang terletak pada *active site* (cavity 3) COX-2, diantaranya adalah His90, Tyr355, Ser353, Leu352, Arg513, Phe518, Met522, Val523 dan Glu524.

Interaksi senyawa uji pada enzim COX-2 ditampilkan pada Gambar 4. Gambar 4a menunjukkan interaksi ligan celecoxib (CELE) berupa ikatan hidrogen pada cincin pirazol dengan Tyr355, sedangkan interaksi sterik terjadi pada gugus $-CF_3$ Arg120 dan Val349, inti aromatis yang mengikat gugus $-SO_2NH_2$ dengan Val523 dan Leu352, gugus $-NH_2$ dari $-SO_2NH_2$ dengan Arg513 dan His90, gugus $-SO_2$ dari $-SO_2NH_2$ dengan Phe518. Gambar 4b menunjukkan interaksi ASA dengan enzim

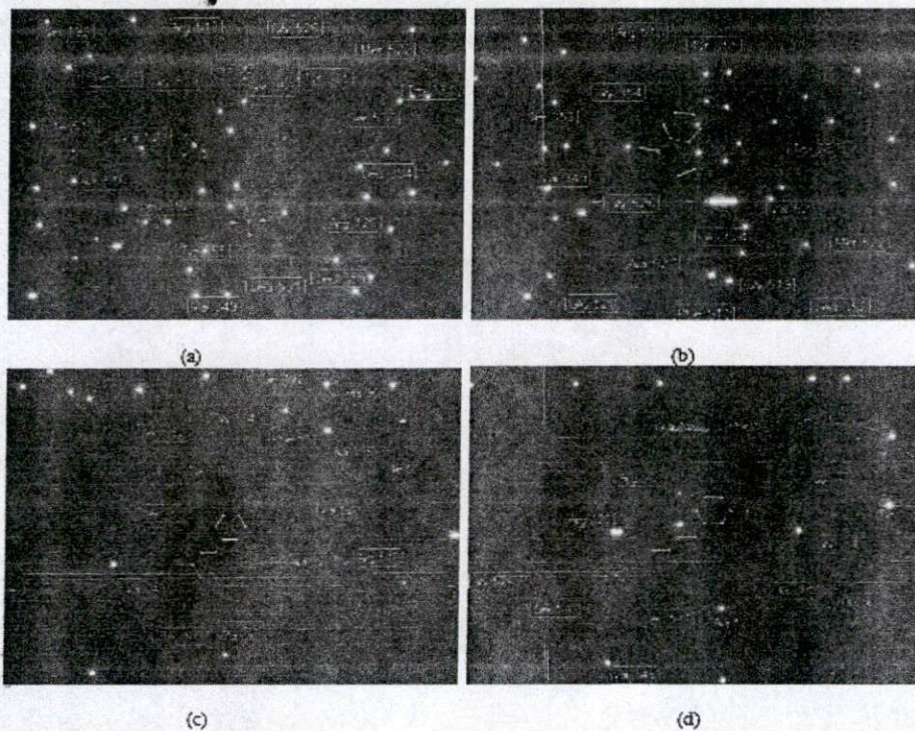
COX-2 berupa interaksi sterik inti aromatis dengan Leu352, Ser353 dan Val523, gugus $-C=O$ dari asetil dengan Met522 serta gugus $-CH_3$ dari asetil dengan Phe518.

Interaksi APMS dengan enzim COX-2 (Gambar 4c) menunjukkan interaksi sterik antara gugus $-COOH$ dengan Val349, inti aromatis dengan Val523 dan Leu352. Gambar 4d menunjukkan adanya interaksi sterik AMMS

antara gugus $-COOH$ dengan Val349 dan Ala527, inti aromatis dengan Val523 dan Leu352, gugus $-OCH_3$ dengan Ser353 dan gugus $-CH_3$ dari $-OCH_3$ dengan Gly354. Berdasarkan Gambar 3-4 (a-d) tampak adanya kesamaan interaksi antara inti aromatis dengan Val523.



Gambar 3. Doking Senyawa Uji - S58 (ligan PDB 1CX2) pada enzim COX-2
Kuning = APMS; Biru = AMMS
Ungu = ASA; Hijau = CELE



Gambar 4. Interaksi senyawa uji - COX-2 PDB 1CX2
a = CELE; b = ASA; c = APMS; d = AMMS

Residu Val523 spesifik terdapat pada COX-1 posisi ini. Interaksi APMS dengan amino Val523 menunjukkan senyawa tersebut berinteraksi dengan COX-2 (Saber et al., 2011).

Residu Val523 merupakan amino alkil yang lebih konformasi fleksibel yang mempengaruhi interaksi COX-1 dengan amino Val523. Adanya interaksi sterik antara residu Val523 dengan amino Val523 menunjukkan adanya interaksi berinteraksi dengan CELE (celecoxib) (Saber et al., 2004).

Adanya interaksi sterik antara COX-2 dengan amino Val523 dapat digunakan sebagai penanda senyawa COX-2 inhibitor. Saberi et al. (2011) menunjukkan bahwa COX-2 yang lebih spesifik yaitu Tyr385 (Saber et al., 2011) melajuti dengan Arg517 (Saber et al., 2011) penemuan COX-2 inhibitor.

Berdasarkan interaksi tersebut di atas, dapat disimpulkan bahwa memiliki selektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan COX-1. Pengembangan senyawa ini masih dibutuhkan sebagai COX-2 inhibitor selektif sebagai analgesik.

KESIMPULAN

1. Asam metoksisinamat yang lebih tinjau salisilat.

2. Mekanisme metoksisinamat melalui hambatan

Val349 dan
Val523 dan
Ser353 dan
Gly354.
Tidak adanya
interaksi dengan

Residu Val523 ini merupakan residu yang spesifik terdapat pada *active site* COX-2, pada COX-1 posisi tersebut ditempati oleh residu Ile. Interaksi APMS dan AMMS dengan asam amino Val523 ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut dapat masuk pada *active site* dari COX-2 (Little *et al.*, 2007).

Residu Ile523 pada enzim COX-1 merupakan asam amino yang memiliki gugus alkil yang lebih meruah, sedangkan residu Val523 pada enzim COX-2 memiliki gugus alkil yang lebih kecil sehingga ada perbedaan konformasi kedua enzim tersebut yang akan mempengaruhi spesifitas senyawa obat terhadap COX-1 maupun COX-2. Perbedaan lainnya antara residu COX-1 dengan COX-2 adalah adanya residu Arg513 pada COX2 yang berinteraksi dengan gugus $-SO_2NH_2$ dari ligan CELE (celecoxib) (Little *et al.*, 2007; Simons *et al.*, 2004).

Adanya residu Val523 dan Arg513 meningkatkan volume *active site* sekitar 20% pada COX-2 dibandingkan COX-1, sehingga fakta ini dapat digunakan untuk mendesain senyawa-senyawa COX-2 inhibitor (Little *et al.*, 2007). Saberi *et al.* (2010) melaporkan dua residu penting COX-2 yang berinteraksi dengan COX-2 inhibitor, yaitu Tyr385 dan Ser530, sedangkan Yuniarti *et al.* (2011) melaporkan interaksi ikatan hidrogen dengan Arg513 merupakan petunjuk penting dalam penemuan COX-2 inhibitor.

Berdasarkan uji *in silico* pada Gambar 2 dan 4 tersebut di atas, diprediksi kedua senyawa uji memiliki selektivitas yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan celecoxib terhadap COX-2. Pengembangan struktur APMS maupun AMMS masih dibutuhkan untuk memperoleh senyawa yang selektif sebagai COX-2 inhibitor.

KESIMPULAN

1. Asam *p*-metoksisinamat dan asam *m*-metoksisinamat memiliki aktivitas antinociceptive yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam asetil salisilat.

2. Mekanisme hambatan nyeri asam *p*-metoksisinamat dan asam *m*-metoksisinamat melalui hambatan enzim COX.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan Rektor Universitas Airlangga atas dukungan dana penelitian melalui Project Grand 2010. Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt. atas izin menggunakan program komputer Molegro ver 5.5.

DAFTAR PUSTAKA :

- Adinarayana, K.P.S., Reddy, P.A., Babu, P.A. 2012. Structural Studies on Docking Selective COX-2 Inhibitors. *J. of Bioinformatics & Research* 1(1), pp.21-26.
- Ali G., Subhan F., Wadood A., Khan A., Ullah N., Ul Islam N., Khan I. 2013. Pharmacological evaluation, molecular docking and dynamics simulation studies of salicyl alcohol nitrogen containing derivatives. *African J. of Pharmacy and Pharmacology* 7(11), pp. 585-596.
- Ekowati, J., Suzana, Budiati, T. 2005. Pengaruh Posisi Gugus Metoksi *para* dan *meta* terhadap hasil Sintesis asam *p*-metoksisinamat dan asam *m*-metoksisinamat, *Airlangga J. of Pharmacy*, Vol. 5 (3), pp. 79-83.
- Ekowati, J., Suzana, Dyah NW, Susilowaty MI, Poerwono H, Rudyanto M, Astika GN, Syahrani A, Siswono H, Budiati T, 2007. Novel Analgesic Compounds from *p*-hydroxycinnamic acid **First Collab. Joint Seminar USM-Unair**, Penang, Malaysia.
- Ekowati, J., Dyah, N.W., Astika, G.N., Budiati, T., 2010. Sintesis Asam *orto*-metoksi-sinamat dari Material Awal *o*-metoksibenzaldehida dan Uji Aktivitas Analge-siknya. *Airlangga J. of Pharmacy*, Vol. 8(2), pp.12-17.
- Little D, Jones SL, Bliklager AT. 2007. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and the Intestine. *J. Vet. Intern. Med. Rev.* 21 : 367-377.
- Michelson, A.D., 2011. Advances in Antiplatelet Therapy. *Hematology* 2011, pp.62-69.

- Patrick, G.L. 2009. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 4th.ed. New York: Oxford University Press, pp. 42-70.
- Riditid W., Sae-Wong C., Reanmongkol W., Wongnawa M., 2008. Antinociceptive activity of the methanolic extract of *Kaempferia galanga* Linn. in experimental animals. **J Ethnopharmacol.** 118(2), pp. 225-230.
- Saberi MR, Hadizadeh F, Imenshahidi M, Shakeri H, Ziaee ST, Ghafuri MA, Sakhtianchi R, Badiyan Z, Hajian S. 2010. Synthesis and Effects of 4,5-Diaryl-2-(2-alkylthio-5-imidazolyl) Imidazoles as Selective Cyclooxygenase Inhibitors. **Iranian J. of Basic Med. Sci.** 13 (4) : 225-231.
- Simmons, D.L., Botting, R. M., and Hla, Timothy. 2004. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandins and Synthesis Inhibition, **Pharmacological Reviews**, Vol 56, No 3, pp. 387-437.
- Umar MI., Asmawi MZ., Sadikun A., Atangwho IJ., Yam MF., Altaf R., Ahmed A. 2012. Bioactivity-Guide Isolation of Ethyl p-methoxycinnamate, an Anti-inflammatory Constituent, from *Kaempferia galanga* Linn. Extracts. **Molecule** 17, pp. 8720-8734.
- Venkatesh S & Fatima S. 2013. Evaluation of Antinociceptive effects of *Tragia plukenetii* : A possible mechanism. **Pharmacology Study** 34 (3), pp. 316-321.
- Yuniarti N, Ikawati Z, Istyastono EP. 2011. The Importance of ARG513 as hydrogen bond anchor to discover COX-2 inhibitor in a virtual screening campaign. **Bioinformation** 6(4) : 164-166.
- Yurtsever., Z., Erman, B., Yurtsever, E., 2011. Competitive Hydrogen Bonding in Aspirin-aspirin and Aspirin-leucin interactions. **Turk. J. Chem** 36, pp. 383-395.

**DOCKING D₂
PARASETAMOL**

**TRI WIDIANDAN
RISMA ZAHRA**

¹Departemen Kimia
²Mahasiswa Fakultas
Jl. Darmawangsa I
*Email : triwidianda

A modification of p-derivatives, that are synthesis, an in silico with two compound. Docking Score of -101,938. The Docking receptor interaction Schotten-Boumann chlorobenzoyl chloro synthesis produced compound weighs 7 Thin Layer Chromatography NMR checks were 1 can be concluded acetamidophenyl-3-

Keywords: docking acetamidophenyl-3-

PENDAHULUAN

Modifikasi struktur mendapatkan senyawa analgesik minimal. Pada awalnya bersifat coba-coba memerlukan biaya mengurangi resiko obat (Siswandono penelitian ini akan dengan mengganti gugus 2-klorobenz menjadi dua senyawa asetamidofenil 2-klorobenzoat.

Pendekatan kolonial ini adalah membuat parasetamol dengan perhitungan nilai menggunakan program 11.0. Didapatkan