

# Pemodelan Interaksi Turunan Potensial Asam Benzoilsalisilat dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase-2

Ongki Natalia<sup>(a)\*</sup>, Catherine Caroline<sup>(a)</sup>, Bambang Soekardjo<sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup>Faculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Indonesia

Soekardjo, dkk. (2009) telah melakukan studi hubungan kuantitatif struktur dengan aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) dari turunan asam benzoilsalisilat. Dari empat belas senyawa yang sintesis, diketahui bahwa asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat memiliki aktivitas analgesik yang paling baik bila ditinjau dari nilai ED<sub>50</sub> sebesar 15,73% mg/kgBB, sedangkan ED<sub>50</sub> asam asetilsalisilat sebesar 32% mg/kgBB. Karenanya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memberikan gambaran interaksi turunan potensial asam benzoilsalisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase-2. Dengan menggunakan *Glide* (lisensi *Schrodinger*), model interaksi turunan potensial asam benzoilsalisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 dapat diketahui. Dari hasil penelitian, diketahui bahwa GScore asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat : -9,97, asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat : -9,94, asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat : -9,62 dan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat : -9,49 merupakan senyawa lebih aktif daripada asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat (-9,48), di mana GScore dari masing-masing senyawa tersebut nilainya lebih kecil daripada asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat yang sudah disintesis. Asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat, asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat, asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat dan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat merupakan senyawa yang diprediksikan cukup potensial sebagai analgesik karena memiliki nilai GScore lebih kecil dari asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat (-9,48) yang sudah pernah disintesis. Interaksi turunan asam benzoilsalisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 yaitu pada residu Tirosin 385, Leusin 531, Tirosin 355 dan Arginin 120.

Kata kunci: turunan asam benzoilsalisilat, enzim siklooksigenase - 2, *Glide* (*Schrodinger*).

## The Interaction Modelling of Potential Benzoysalicylic Acid Derivatives with Enzyme Cyclooxygenase-2 Receptor

The research of synthesise and quantitative structure activity relationship of benzoyl salicylic acid derivatives for analgesic activity in mice had been done by Soekardjo et al. (2009). From the fourteen compounds that had been synthesized, it has been known that O-(3-chlorometilbenzoyl) salicylic acid had the best analgesic activity (ED<sub>50</sub> value was 15.73% mg/kg) while the ED<sub>50</sub> value of acetyl salicylic acid was 32% mg/kg. Therefore further studies were carried out to determine the interaction modelling of potential benzoysalicylic acid derivatives with enzyme cyclooxygenase-2 receptor by using *Glide* (*Schrodinger* license). The result showed that the GScore of O-(2-trifluoromethoxybenzoyl)salicylic acid : -9.97, O-(2.4-dimethylbenzoyl)salicylic acid : -9.94, O-(2-fluorobenzoil)salicylic acid : -9.62 and O-(2.3-dimethylchlorobenzoil)salicylic acid : -9.49 more active than O-(3-chloromethylbenzoyl)salicylic acid (-9.48), which GScore of each compound less than O-(3-chloromethylbenzoyl)salicylic acid that had been synthesized. O-(2-trifluoromethoxybenzoyl)salicylic acid, O-(2.4-dimethylbenzoyl)salicylic acid, O-(2-fluorobenzoil) salicylic acid and O-(2.3-dimethylchlorobenzoil) salicylic acid are compounds that have a good potency as an analgesic. Interaction of potential benzoysalicylic acid derivatives with enzyme cyclooxygenase-2 receptor was on residues Tyrosine 385, Leusine 531, Tyrosine 355 dan Arginine 120.

Keywords: benzoysalicylic acid derivatives, cyclooxygenase-2 enzyme, *Glide* (*Schrodinger*).

---

\*Corresponding author: Faculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University Surabaya, Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya, Indonesia, Phone/fax number : (+62-31)5678478, E-mail : priskilia\_ongki@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Asam salisilat memiliki aktivitas analgesik, antipiretik, dan antirheumatik tetapi tidak digunakan secara oral karena bersifat asam dan sangat mengiritasi lambung sehingga yang banyak digunakan adalah senyawa turunannya. Soekardjo dkk. (2009) telah melakukan studi hubungan kuantitatif struktur aktivitas 14 senyawa turunan asam benzoilsalisilat dengan aktivitas analgesik pada mencit, dengan persamaan sebagai berikut :  $\log 1/ED_{50} = 0,325(\pm 0,088)\pi - 0,236(\pm 0,045)\pi^2 - 0,2630mp(\pm 0,109) - 0,081(\pm 0,040)Es - 1,360(\pm 0,039)$  ( $n = 13$ ,  $r = 0.901$ ,  $F = 8.600$ ,  $S = 0.082$ ).

Dari persamaan tersebut nampak bahwa sifat lipofilik berperan penting dalam aktivitas diikuti sifat elektronik dan sterik. Untuk pengembangan lebih lanjut, dilakukan studi pemodelan 46 senyawa turunan asam benzoilsalisilat yang belum disintesis yang dibandingkan dengan 14 senyawa turunan asam benzoilsalisilat yang sudah disintesis dan 9 senyawa analgetika paten. Pembagian obat anti inflamasi non steroid (AINS) ditunjukkan pada **Gambar 1**. Senyawa turunan benzoilsalisilat yang akan digambarkan interaksinya dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 serta alasan pemilihan senyawa terutama untuk senyawa yang belum disintesis ditunjukkan pada **Tabel 1**. Diharapkan dengan pemodelan ini dapat diprediksikan interaksi yang terjadi antara turunan asam benzoilsalisilat dan reseptor enzim siklooksigenase-2 sehingga dapat mengurangi jumlah senyawa yang disintesis dan dapat membantu pengembangan obat analgetika dengan aktivitas yang lebih baik bila ditinjau dari segi efek dan keamanannya.

## METODE PENELITIAN

Protein enzim siklooksigenase-2 dengan kode 1PTH diperoleh dari Brookhaven *Protein Data Bank* ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)) dengan ligan asam asetilsalisilat, 14 macam senyawa turunan benzoilsalisilat yang telah disintesis (Soekardjo dkk., 2009), 46 macam turunan benzoilsalisilat yang belum disintesis dan 9 macam senyawa pembanding analgesik yang umum digunakan di pasaran. Docking dilakukan dengan menggunakan program *Glide* (lisensi *Schrodinger*) (Friesner *et al.*, 2004; Halgren *et al.*, 2004).

### Preparasi Protein

Struktur awal diperoleh dari struktur senyawa yang dianalisis dengan sinar-X dan disimpan di Brookhaven *Protein Data Bank* dengan kode

1PTH ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)). Protein siklooksigenase (PDB: 1PTH) dipreparasi dengan *protein preparation wizard* menggunakan *Molecular Mechanics*, secara otomatis ditambahkan atom hidrogen dan dihilangkan molekul airnya. Kemudian sistem diminimasi dengan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) 0,30 Å. Kehilangan beberapa residu dapat ditambahkan dengan aplikasi *prime* dari program *Schrodinger*.

### Preparasi Protein

Ligan diperoleh dan dipersiapkan dari modifikasi struktur 14 senyawa hasil sintesis turunan asam benzoilsalisilat, 46 turunan asam benzoilsalisilat yang belum disintesis dan 9 senyawa paten analgetika yang sudah banyak beredar di masyarakat. Senyawa-senyawa tersebut dipreparasi menggunakan *ligan preparation* dari Maestro. Setiap ligan diminimasi dalam fase gas dengan *Optimized Potential for Liquid Simulations* (OPLS) *forcefield*. Dalam suatu kondisi fisiologis tertentu, molekul dapat terionkan, karenanya ionisasi dibatasi pada range pH dari 5 sampai 9 yang diatur dengan menggunakan ionizer pada *ligan preparation*.

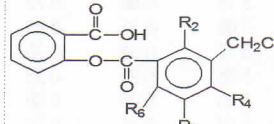
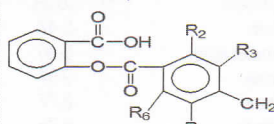
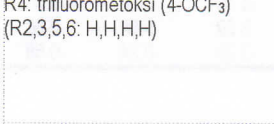
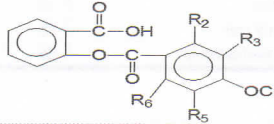
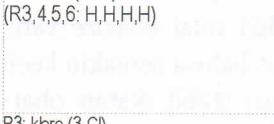
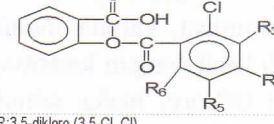
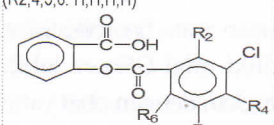
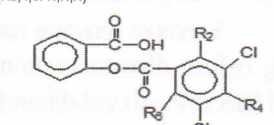
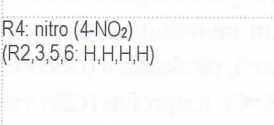
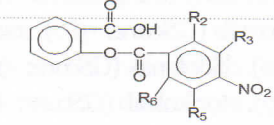
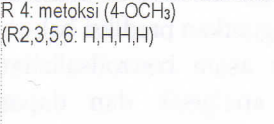
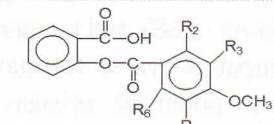
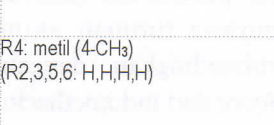
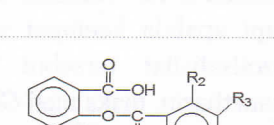
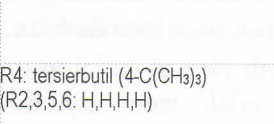
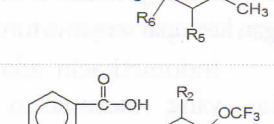
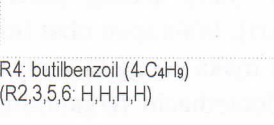
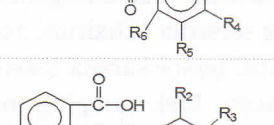
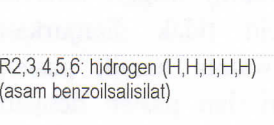
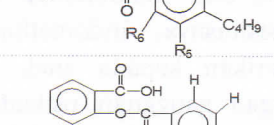
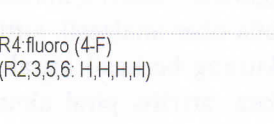
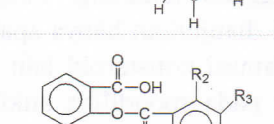
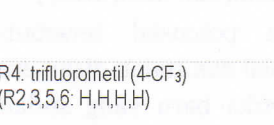
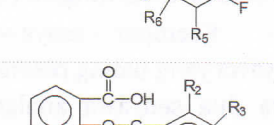
### Docking

Tahap awal docking adalah pembentukan 'grid' reseptor. Dalam penelitian ini digunakan enzim siklooksigenase-2 yang berinteraksi dengan asam asetilsalisilat. Selama *grid generation*, tidak ada sampling radius van der Waals yang dilakukan dan muatan parsial *cutoff* 0,25 serta tidak ada aplikasi *constraints*. Lokasi asam asetil salisilat digantikan dengan ligan yang lain sebagai *binding site*. Perhitungan ligan *docking* dilakukan dengan *extra precision* dari GLIDE. Selama proses docking, reseptor dibuat kaku sedangkan ligan diatur fleksibel. Pendekatan *Molecular Mechanics-Generalized Boltzman* (MM-GB) digunakan untuk memprediksikan energi bebas dari ikatan obat-reseptor.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil interaksi 14 senyawa turunan asam benzoilsalisilat yang sudah disintesis, 46 senyawa turunan asam benzoilsalisilat yang belum disintesis dan 9 sediaan analgetika yang banyak digunakan sebagai analgesik, ditunjukkan pada **Tabel 2, 3, dan 4**. Jika ditinjau dari nilai *GScore* nampak bahwa asam *O*-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat (*GScore*: -9,97), asam *O*-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat (*GScore*: -9,94), asam *O*-(2-fluorobenzoil)salisilat (*GScore*: -9,62)

**TABEL 1. Senyawa Turunan Asam Benzoilsalisilat yang Dilihat Interaksinya dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase – 2**

Gugus Senyawa yang Sudah Disintesis & Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit	Senyawa yang Belum Disintesis	Alasan Pemilihan
<p>R3: metilkloro (3-CH<sub>2</sub>Cl) (R2,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R4: metilkloro (4-CH<sub>2</sub>Cl) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R2: CH<sub>2</sub>Cl (R3,4,5,6: H,H,H,H)</p> <p>Memiliki lipofilisitas yang sama dengan 3-metilkloro dan 4-metilkloro</p>
<p>R4: trifluorometoksi (4-OCF<sub>3</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: OCF<sub>3</sub> (R2,4,5,6: H); R2: OCF<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H)</p> 	<p>R2,3: CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl (R4,5,6: H,H,H); R2,4: CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl (R3,5,6: H,H,H); R2,5: CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl (R3,4,6: H,H,H); R3,4: CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl (R2,5,6: H,H,H); R3,5: CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl (R2,4,6: H,H,H)</p> <p>Lipofilisitas lebih besar dengan nilai elektronik beda. Harga log P dari asam benzoilsalisilat = 3,07 sedangkan log P dari 2,3-dimetilkloro, 2,4-dimetilkloro, 2,5-dimetilkloro, 3,4-dimetilkloro dan 3,5-dimetilkloro = 4,38</p>
<p>R2: kloro(2-Cl) (R3,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R4: Cl (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>Memiliki nilai <math>\pi = 0.70</math> dan <math>\sigma_p = 0.23</math> yang nilainya tidak jauh berbeda dengan 2-kloro</p>
<p>R3: kloro (3-Cl) (R2,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R:3,5-dikloro (3,5-Cl, Cl) (R2,4,6: H,H,H)</p> 	<p>Untuk meningkatkan aktivitas yang disebabkan oleh peningkatan sifat lipofilik. Dengan adanya peningkatan lipofilisitas dari senyawa menyebabkan senyawa tersebut lebih mudah menembus membran. Selain itu, sifat elektronik gugus kloro dalam molekul mempengaruhi distribusi elektron yang dapat memperkuat ikatan obat dengan reseptor</p>
<p>R4: nitro (4-NO<sub>2</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: NO<sub>2</sub> (R2,4,5,6: H,H,H,H); R2: NO<sub>2</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R2,4: NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> (R3,5,6: H,H,H); R3,4: NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> (R2,5,6: H,H,H)</p> 	<p>Untuk meningkatkan aktivitas karena sifat elektronik. Nilai <math>\pi</math> pada gugus NO<sub>2</sub> lebih kecil dibandingkan dengan nilai <math>\sigma</math>. Hal ini menunjukkan bahwa sifat elektronik memberikan pengaruh yang cukup besar pada aktivitas</p>
<p>R 4: metoksi (4-OCH<sub>3</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: OCH<sub>3</sub> (R2,4,5,6: H,H,H,H); R2: OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>Untuk mengetahui pengaruh substituen pada posisi 2 dan 3 yang mempunyai nilai (-)<math>\pi</math> dan (-)<math>\sigma</math></p>
<p>R4: metil (4-CH<sub>3</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R2,4: OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R2,5: OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R2,6: OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R3,4: OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R3,5: OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>Untuk meningkatkan aktivitas yang disebabkan oleh peningkatan sifat lipofilik. Pemasukan gugus metil pada posisi <i>meta</i> (3) menyebabkan metabolisme atau hidrolisis gugus asetil menjadi lebih lambat sehingga masa kerja obat menjadi lebih panjang</p>
<p>R4: tersierbutil (4-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (R2,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>Untuk meningkatkan aktivitas yang disebabkan peningkatan sifat lipofilik log P dari asam benzoilsalisilat = 3,07 sedangkan log P dari 3-tersierbutil = 4,78</p>
<p>R4: butilbenzoil (4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (R2,4,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>Sifat lipofilisitas yang lebih besar karena penambahan gugus butil sehingga penembusan senyawa ke membran biologis menjadi lebih baik dan jumlah obat yang berinteraksi dengan reseptor lebih banyak</p>
<p>R2,3,4,5,6: hidrogen (H,H,H,H,H) (asam benzoilsalisilat)</p> 		
<p>R4: fluoro (4-F) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: F (R2,4,5,6: H,H,H,H); R2: F (R3,4,5,6: H,H,H,H); R2,3: F, F (R4,5,6: H,H,H,H); R2,4: F, F (R3,5,6: H,H,H,H); R2,5: F, F (R3,4,6: H,H,H,H); R2,6: F, F (R3,4,5: H,H,H,H); R3,4: F, F (R2,5,6: H,H,H,H); R3,5: F, F (R2,4,6: H,H,H,H)</p> 	<p>Untuk meningkatkan aktivitas yang disebabkan oleh peningkatan sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Gugus fluoro dalam molekul mempengaruhi distribusi elektron yang dapat memperkuat ikatan obat dengan reseptor. Gugus F memiliki nilai sterik = 0,78</p>
<p>R4: trifluorometil (4-CF<sub>3</sub>) (R2,3,5,6: H,H,H,H)</p> 	<p>R3: CF<sub>3</sub> (R2,4,5,6: H,H,H,H); R2: CF<sub>3</sub> (R3,4,5,6: H,H,H,H); R2,3: CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> (R4,5,6: H,H,H)</p> 	<p>Untuk meningkatkan aktivitas yang disebabkan oleh sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Selain nilai <math>\pi = 0,88</math>, gugus CF<sub>3</sub> juga memiliki nilai <math>\sigma_m = 0,43</math> dan <math>E_s = -1,16</math></p>



**TABEL 2. Energi Interaksi 14 Senyawa Turunan Benzoilsalisilat yang Sudah Disintesis dengan Enzim Siklooksigenase-2**

Ligan	GScore	E <sub>vdw</sub>	E <sub>coul</sub>	E <sub>site</sub>
Asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat	-9.48	-5.47	-0.05	-0.73
Asam O-(4-tercierbutilbenzoil)salisilat	-9.21	-5.61	0.07	-0.73
Asam O-(4-trifluorometilbenzoil)salisilat	-9.10	-4.68	0.00	-1.51
Asam O-(3,5-diklorobenzoil)salisilat	-9.03	-5.59	-0.37	-0.42
Asam O-(4-butilbenzoil)salisilat	-8.92	-5.51	0.08	-0.73
Asam O-(4-metilklorobenzoil)salisilat	-8.79	-5.09	-0.11	-0.65
Asam O-(2-klorobenzoil)salisilat	-8.77	-5.33	-0.11	-0.74
Asam O-(4-metilbenzoil)salisilat	-8.36	-5.07	-0.01	-0.73
Asam O-(4-nitrobenzoil)salisilat	-8.28	-4.84	-0.18	-0.66
Asam O-(4-trifluorometoksibenzoil)salisilat	-8.00	-5.05	0.09	-1.54
Asam O-(4-fluorobenzoil)salisilat	-7.97	-4.78	-0.21	-0.61
Asam O-benzoilsalisilat	-7.83	-4.78	-0.28	-0.59
Asam O-(3-klorobenzoil)salisilat	-7.39	-4.54	0.00	-0.66
Asam O-(4-metoksibenzoil)salisilat	-6.83	-5.10	0.00	-0.74

**TABEL 3. Energi Interaksi 46 Senyawa Turunan Benzoilsalisilat yang Belum Disintesis dengan Enzim Siklooksigenase-2**

Ligan	GScore	E <sub>vdw</sub>	E <sub>coul</sub>	E <sub>site</sub>
Asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat	-9.97	-5.67	-0.23	-1.60
Asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat	-9.94	-5.49	-0.12	-0.74
Asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat	-9.62	-4.89	-0.09	-1.13
Asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat	-9.49	-5.08	-0.57	-0.37
Asam O-(3-trifluorometilbenzoil)salisilat	-9.39	-5.05	-0.39	-1.10
Asam O-(2,3-difluorobenzoil)salisilat	-9.19	-4.46	-0.39	-0.75
Asam O-(2,5-dimetilbenzoil)salisilat	-9.19	-5.38	0.03	-0.37
Asam O-(2-metilklorobenzoil)salisilat	-9.11	-5.35	-0.10	-0.68
Asam O-(3-tercierbutilbenzoil)salisilat	-9.08	-5.83	0.18	-0.80
Asam O-(2-metoksibenzoil)salisilat	-9.04	-5.32	-0.32	-0.73
Asam O-(2-metilbenzoil)salisilat	-8.97	-5.29	-0.26	-0.61
Asam O-(2,5-difluorobenzoil)salisilat	-8.95	-4.26	0.02	-1.12
Asam O-(2,6-difluorobenzoil)salisilat	-8.93	-4.60	-0.25	-1.41
Asam O-(3,5-dimetilbenzoil)salisilat	-8.84	-5.59	-0.27	-0.46
Asam O-(2,4-difluorobenzoil)salisilat	-8.78	-4.82	-0.23	-1.13
Asam O-(2,6-dimetilbenzoil)salisilat	-8.69	-5.24	-0.24	-0.59
Asam O-(2-nitrobenzoil)salisilat	-8.65	-4.76	-0.25	-0.72
Asam O-(2-trifluorometilbenzoil)salisilat	-8.39	-4.14	-0.42	-1.35
Asam O-(2,4-dimetoksibenzoil)salisilat	-8.14	-5.22	-0.39	-0.60
Asam O-(3-nitrobenzoil)salisilat	-8.05	-4.93	-0.31	-0.57
Asam O-(3-fluorobenzoil)salisilat	-8.04	-4.57	-0.02	-1.06
Asam O-(3,4-dimetilklorobenzoil)salisilat	-8.04	-6.62	-0.29	-0.55
Asam O-(3-metilbenzoil)salisilat	-7.95	-5.05	-0.31	-0.56
Asam O-(2,5-dimetilklorobenzoil)salisilat	-7.87	-6.23	-0.23	-0.68
Asam O-(3,4-dimetoksibenzoil)salisilat	-7.86	-4.88	-0.20	-0.44
Asam O-(3-metoksibenzoil)salisilat	-7.82	-4.94	-0.10	-0.54
Asam O-(2,4-dimetilklorobenzoil)salisilat	-7.81	-6.25	-0.18	-0.71
Asam O-(3,4-difluorobenzoil)salisilat	-7.80	-4.74	-0.40	-0.60
Asam O-(3,5-dimetilklorobenzoil)salisilat	-7.78	-6.20	-0.14	-0.69
Asam O-(3-trifluorometoksibenzoil)salisilat	-7.75	-4.92	-0.32	-0.91
Asam O-(2,3-dimetoksibenzoil)salisilat	-7.66	-5.06	-0.11	-0.60
Asam O-(2,3-diklorobenzoil)salisilat	-7.49	-5.33	-0.51	-0.68
Asam O-(3-butilbenzoil)salisilat	-7.39	-5.98	-0.17	-0.71
Asam O-(3,4-dimetilbenzoil)salisilat	-7.29	-5.43	-0.30	-0.65
Asam O-(3,5-difluorobenzoil)salisilat	-7.29	-4.50	-0.49	-1.35
Asam O-(2,5-dimetoksibenzoil)salisilat	-7.27	-5.27	-0.04	-0.52
Asam O-(2,4-diklorobenzoil)salisilat	-7.20	-5.79	-0.05	-0.74
Asam O-(2,3-dimetilbenzoil)salisilat	-7.06	-5.23	-0.32	-0.68
Asam O-(2,4-dimetoksibenzoil)salisilat	-6.79	-5.36	-0.52	-0.67
Asam O-(2,6-diklorobenzoil)salisilat	-6.72	-5.68	-0.11	-0.67
Asam O-(2,5-diklorobenzoil)salisilat	-6.66	-5.85	-0.12	-0.68
Asam O-(3,4-diklorobenzoil)salisilat	-6.48	-5.58	-0.09	-0.71
Asam O-(4-klorobenzoil)salisilat	-6.43	-5.51	-0.03	-0.75
Asam O-(2,6-dimetoksibenzoil)salisilat	-6.32	-5.42	-0.19	-0.63
Asam O-(2,4-dinitrobenzoil)salisilat	-6.09	-4.40	0.07	-0.74
Asam O-(3,4-dinitrobenzoil)salisilat	-5.73	-5.15	-0.19	-0.66

dan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat (*GScore*: -9,49) merupakan senyawa yang memiliki interaksi yang lebih baik terhadap reseptor siklooksigenase-2 dibandingkan asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat

**TABEL 4. Energi Interaksi 9 Sediaan Analgetika Paten dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase-2**

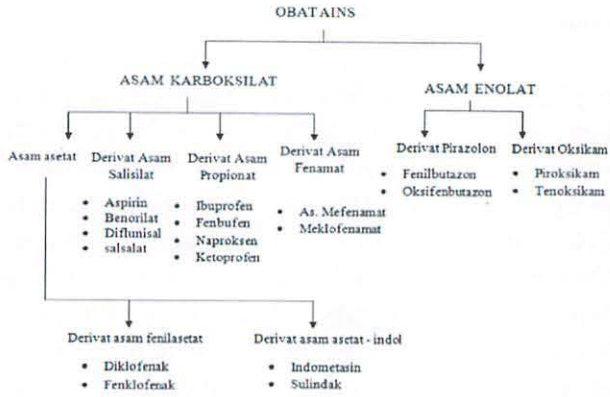
Ligan	GScore	E <sub>vdw</sub>	E <sub>coul</sub>	E <sub>site</sub>
Indomethacin	-10.23	-6.19	-0.08	-0.73
Celecoxib	-9.47	-5.66	-0.27	-0.89
Asam mefenamat	-9.40	-5.17	-0.35	-0.26
Diklofenak	-9.07	-5.66	-0.23	-0.23
Piroksikam	-8.77	-5.60	-0.09	-0.68
Etorikoksib	-8.76	-5.67	-0.31	-0.32
Ibuprofen	-8.18	-4.15	-0.30	-0.35
Fenilbutazon	-7.45	-3.29	-0.58	-0.66
Asam asetilsalisilat	-5.88	-3.00	-0.24	-0.58

(*GScore*: -9,48) yang sudah pernah disintesis sebelumnya, karena memiliki nilai *GScore* yang lebih kecil dengan ketentuan bahwa semakin kecil nilai *GScore*, maka semakin stabil ikatan obat-reseptor yang terbentuk.

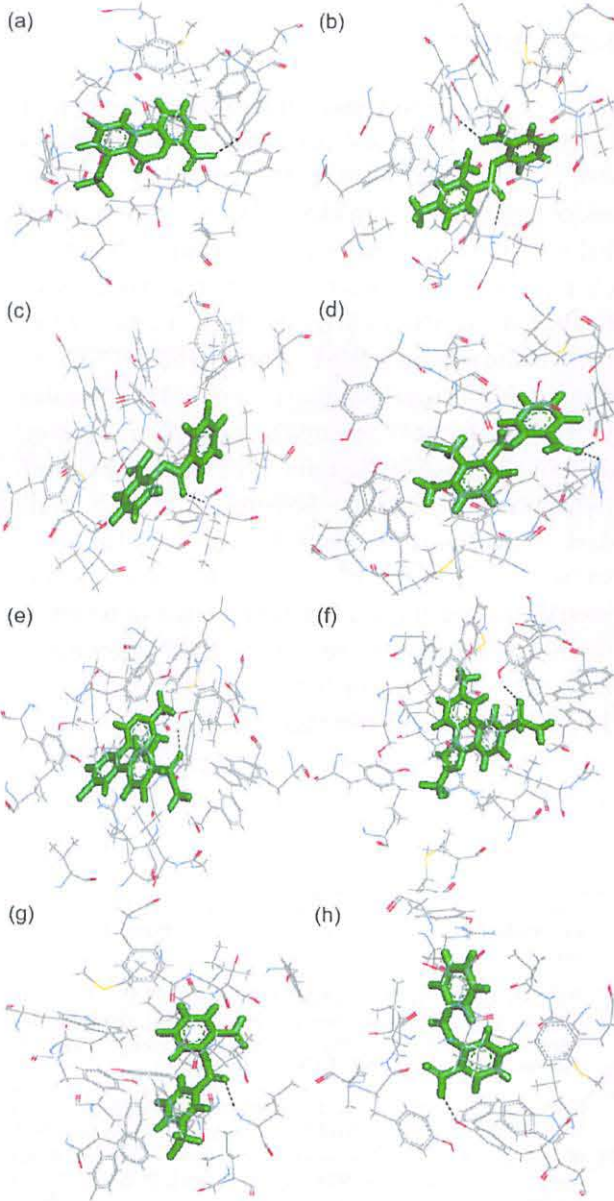
Keempat senyawa turunan asam benzoilsalisilat yang belum disintesis memiliki nilai *GScore* lebih kecil (*GScore*: -10,23) dibandingkan dengan obat yang sudah banyak digunakan sebagai analgesik seperti celecoxib (*GScore*: -9,7), asam mefenamat (*GScore*: -9,40), diklofenak (*GScore*: -9,07), piroksikam (*GScore*: -8,77), etorikoksib (*GScore*: -8,76), ibuprofen (*GScore*: -8,18), fenilbutazon (*GScore*: -7,45), dan asam asetilsalisilat (*GScore*: -5,88). Hal ini menguatkan prediksi bahwa keempat senyawa turunan asam benzoilsalisilat cukup potensial sebagai analgesik dan dapat diusulkan untuk disintesis oleh peneliti selanjutnya. Tetapi apabila keempat senyawa turunan asam benzoilsalisilat tersebut dibandingkan dengan indomethacin, maka nilai *GScore* dari indomethacin (*GScore*: -10,23) masih lebih kecil bila dibandingkan dengan keempat senyawa turunan asam benzoilsalisilat.

Indomethacin adalah derivat indol asam asetat yang merupakan salah satu inhibitor nonselektif siklooksigenase yang paling poten yang tersedia (Chairun, 2007). Walaupun obat ini efektif, tetapi karena toksik maka penggunaannya dibatasi. Efek samping indomethacin tergantung dosis dan insidensinya cukup tinggi. Karena toksisitasnya, indomethacin tidak dianjurkan diberikan kepada anak, wanita hamil, pasien dengan gangguan psikiatri dan pasien dengan gangguan lambung. Penggunaan indomethacin kini dianjurkan hanya apabila obat analgesik anti inflamasi nonsteroid lain kurang berhasil misalnya pada spondilitis ankilosa, artritis pirai akut dan osteoarthritis tungkai (Gunawan dkk., 2007).

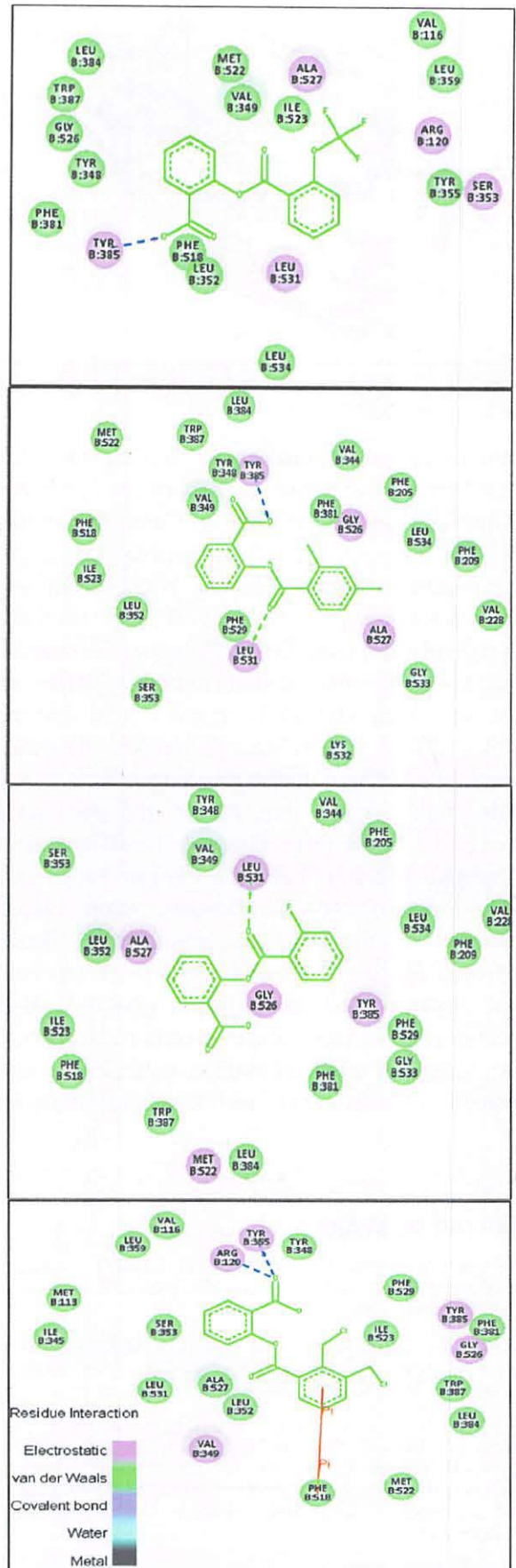
Keempat senyawa potensial tersebut, senyawa yang paling potensial dan sudah disintesis serta dua senyawa analgetika baru yang sudah digunakan di pasaran, divisualisasikan interaksinya dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 dan



GAMBAR 1. Pembagian Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS).



GAMBAR 2. Interaksi ligan dengan enzim siklooksigenase-2. (a)Asam O-(2-trifluorometoksibenzoil) salisilat, (b)Asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat, (c)Asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat, (d)Asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat, (e)Etoricoxib, (f)Celecoxib, (g)Asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat, (h)Asam benzoilsalisilat. Ikatan hidrogen ditunjukkan oleh garis putus-putus.



GAMBAR 3. Residu yang berinteraksi dengan senyawa (a) Asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat, (b)Asam O-(2,4-dimetilbenzoil)-salisilat, (c)Asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat, (d)Asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat.





**GAMBAR 4.** Reseptor enzim siklooksigenase-2 dengan ligan turunan asam benzoilsalisilat.

ditunjukkan pada **Gambar 2**. Sedangkan residu yang berinteraksi antara empat senyawa potensial ditunjukkan pada **Gambar 3**. Gambaran umum interaksi ligan turunan asam benzoilsalisilat yang berinteraksi dengan reseptor siklooksigenase-2 ditunjukkan pada gambar 4. Dari hasil visualisasi diketahui bahwa asam *O*-(2-trifluorometoksibenzoil)-salisilat membentuk ikatan hidrogen antara  $O_6$  dengan atom OH pada tirosin 385 dengan jarak 1,88647Å. Asam *O*-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat membentuk ikatan hidrogen dengan Leusin 531 pada jarak 2,0720Å dan Tirosin 385 pada jarak 3,1445Å. Asam *O*-(2-fluorobenzoil)salisilat membentuk ikatan hidrogen dengan Leusin 531 pada jarak 2,1256Å. Sedangkan asam *O*-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat membentuk ikatan hidrogen dengan Tirosin 355 pada jarak 1,53339Å dan Arginin 120 pada jarak 1,8836Å. Bila dibandingkan dengan senyawa yang sudah pernah disintesis dan telah dibuktikan potensial sebagai analgesik yaitu asam *O*-(3-metilklorobenzoil)salisilat,

tampak bahwa senyawa tersebut juga membentuk ikatan hidrogen dengan Leusin 531 pada jarak 2,3205Å. Bila dibandingkan dengan dua senyawa analgetika baru yang sudah banyak digunakan di pasaran yaitu Etoricoxib membentuk ikatan hidrogen dengan Tirosin 385 pada jarak 1,9477Å dan Celecoxib membentuk ikatan hidrogen dengan Tirosin 385 pada jarak 1,90181Å, tampak bahwa interaksi kedua senyawa tersebut adalah pada Tirosin 385. Karenanya dapat disimpulkan bahwa interaksi senyawa-senyawa tersebut dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 terjadi pada residu Tirosine 385, Leusine 531, Tirosine 355, dan Arginine 120.

### KESIMPULAN

Dari pemodelan interaksi 14 senyawa yang sudah disintesis, 46 yang belum disintesis dan 9 obat analgetika paten terhadap reseptor siklooksigenase-2, maka dapat disimpulkan bahwa keempat senyawa yang belum disintesis (asam *O*-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat, asam *O*-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat, asam *O*-(2-fluorobenzoil)salisilat dan asam *O*-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat) memiliki interaksi yang lebih baik dengan reseptor enzim siklooksigenase-2 karena keempat senyawa tersebut memiliki nilai *GScore* yang lebih kecil dari asam *O*-(3-metilklorobenzoil)salisilat yang sudah disintesis dan sediaan paten analgetika lain kecuali Indomethacin. Keempat senyawa tersebut berinteraksi dengan reseptor siklooksigenase-2 terutama pada residu Tirosin 385, Leusin 531, Tirosin 355 dan Arginin 120.

### DAFTAR PUSTAKA

Berman H, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, Shindyalov I, Bourne P, 2000, The protein data bank. URL [www.pdb.org](http://www.pdb.org).

Chairun W, 2007, Obat – obat analgetika, **Obat – Obat Penting untuk Pelayanan Kefarmasian**, Edisi Revisi, Universitas Gajah Mada, Jogjakarta.

Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, Repasky MP, Knoll EH, Shaw DE, Shelley M, Perry JK, Francis P, Shenkin PS, 2004, Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy, **J.Med.Chem.**, 47,1739-1749.

Gunawan SG, Rianto S, Nafrialdi, dan Elysbeth, 2007, **Farmakologi dan Terapi**, Ed. V, Universitas Indonesia, Jakarta.

Halgren TA, Murphy RB, Friesner RA, Beard HS, Frye LL, Pollard WT, Banks JL, 2004, Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening, **J.Med.Chem.** 47, 1750-1759.

Soekardjo B, Setyabudi I, dan Caroline, 2009, Sintesis dan Hubungan Kuantitatif Struktur dengan Aktivitas Analgesik terhadap Mencit (*Mus musculus*) dari Turunan Asam benzoilsalisilat, **Hibah PHK-A2 Research Project**, Unika Widya Mandala, Surabaya.