

UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI SERTA TOKSISITAS SENYAWA PERISTROPHINE TERHADAP RESEPTOR *PROSTAGLANDIN SINTASE 2* (PTGS2) SECARA *IN SILICO*

IN SILICO TESTING OF ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY AND TOXICITY OF PERISTROPHINE COMPOUNDS ON PROSTAGLANDIN SYNTHESIS 2 (PTGS2)

I Putu Windra Gunawan^{a,1}, Puguh Santoso^{b,2*}, Dewa Ayu Ika Pramitha^{c,3}, Ketut Agus Adrianta^{d,4}

^{a,b,c,d} Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja 11 A Denpasar, 80233, Indonesia

¹gunawanwindra92@gmail.com; ²p.santoso@unmas.ac.id*; ³ika.pramitha20@gmail.com; ⁴agusaick@gmail.com

*Corresponding author

Abstrak

Indonesia merupakan salah satu negara yang banyak memiliki kasus penyakit yang diakibatkan oleh inflamasi. Rasa sakit atau nyeri sering menjadi penyebab gangguan aktivitas sehari-hari. Inflamasi merupakan suatu respon dari tubuh yang terjadi akibat cedera maupun infeksi. Peristrophe adalah salah satu turunan senyawa antosianin yang berasal dari tanaman magenta (*Peristrophe bivalvis* L. Merr). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dan nilai LD₅₀ dari senyawa peristrophe secara komputasi. Metode dalam penelitian ini dilakukan secara *in silico* untuk meminimalisir terjadinya kegagalan pada uji *in vivo* ataupun *in vitro*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan data makromolekul yang dipakai sebagai reseptor yang didapatkan dari situs web *Protein Data Bank* (PDB) dengan PDB ID 5IKR menggunakan *native ligand* asam mefenamat sebagai senyawa pembanding. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah senyawa peristrophe memiliki nilai aktivitas sebesar -6.90 kkal/mol pada asam amino Tyr 385A dengan nilai toksisitas 650,974 mg/kg, sedangkan asam mefenamat memiliki nilai aktivitas sebesar -7.58 kkal/mol dengan nilai toksisitas 595.50 mg/kg. Dari hasil yang didapat, senyawa peristrophe diprediksi memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi.

Kata Kunci: antiinflamasi, *in silico*, LD₅₀, peristrophe, PTGS2

Abstract

Indonesia is one of the countries that has many cases of diseases caused by inflammation. Pain or tenderness is often the cause of disruption of daily activities. Inflammation is a response from the body that occurs due to injury or infection. Peristrophe is a derivative of anthocyanin compounds derived from the magenta plant (*Peristrophe bivalvis* L. Merr). The purpose of this study was to determine the anti-inflammatory activity and LD₅₀ value of peristrophe compounds computationally. The method in this study was carried out *in silico* to minimize the occurrence of failures *in vivo* or *in vitro* tests. The material used in this study used macromolecular data used as receptors obtained from the *Protein Data Bank* (PDB) website with PDB ID 5IKR using mefenamic acid *native ligand* as a comparison compound. The results obtained from this study are peristrophe compounds have an activity value of -6.90 kcal/mol on Tyr 385A amino acid with a toxicity value of 650,974 mg/kg, while mefenamic acid has an activity value of -7.58 kcal/mol with a toxicity value of 595.50 mg/kg. From the results obtained, peristrophe compounds are predicted to be used as anti-inflammatory.

Keywords: anti-inflammatory, *in silico*, LD₅₀, peristrophe, PTGS2

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara yang banyak memiliki kasus penyakit yang diakibatkan oleh inflamasi. Prevalensi dengan angka kejadian tertinggi meliputi Periodontitis yaitu sebanyak 70%. Penderita penyakit sendi

mencapai 5% pada usia <40 tahun, 30% pada usia 40 – 60 tahun, dan 65% pada usia >60 tahun [1,2]. Penyakit tersebut merupakan penyakit yang di dalamnya terdapat reaksi inflamasi.

Rasa sakit atau nyeri sering menjadi penyebab gangguan aktivitas sehari-hari. Inflamasi

² email korespondensi : p.santoso@unmas.ac.id

merupakan suatu respon dari tubuh yang terjadi akibat cedera. Saat tubuh mengalami cedera, tubuh akan berusaha mengeliminasi patogen dan segera memperbaiki jaringan [3]. Jaringan yang mengalami inflamasi menghasilkan respon tambahan yang merekrut sel darah putih (*leukosit*) ke tempat inflamasi terjadi. *Leukosit* dapat menghancurkan berbagai agen yang menginfeksi jaringan yang mengalami inflamasi. Tanda-tanda utama jaringan mengalami inflamasi adalah adanya tumor, calor, rubor, dan dolor [4]. Pengobatan antiinflamasi dibagi menjadi dua, yaitu dengan menggunakan obat antiinflamasi *steroid* seperti hidrokortison, deksametason, metil prednisolon, kortison asetat, betametason, triamsinolon dan antiinflamasi *non steroid* (AINS) seperti aspirin, paracetamol, ibuprofen, antalgin dan asam mefenamat. Golongan obat tersebut memiliki banyak efek samping seperti gangguan pada *gastrointestinal*, tukak lambung hingga pendarahan, gangguan ginjal, dan anemia [5].

Indonesia memiliki sekitar 30.000 jenis tumbuhan dan 7.000 diantaranya memiliki khasiat sebagai obat. Tanaman herbal telah menjadi sumber dari berbagai macam komponen aktif yang telah diteliti dan digunakan secara luas selama bertahun-tahun. Tanaman obat telah banyak digunakan sebagai usaha preventif dan kuratif untuk mengobati berbagai [6]. Tanaman Magenta merupakan tanaman semak yang digunakan oleh masyarakat sebagai pewarna makanan. Hasil skrining fitokimia dari ekstrak daun Magenta positif mengandung antosianin, flavonoid, alkaloid, tanin, fenol dan terpenoid [7]. Peristrophe adalah salah satu jenis turunan antosianin pada tanaman Magenta. Menurut Agustina dkk. (2015), kandungan kimia dari tanaman herbal yang memiliki khasiat sebagai antiinflamasi adalah antosianin. Antosianin dapat menghambat siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) atau lipooksigenase sehingga digunakan sebagai antiinflamasi [8].

Pada umumnya, untuk meneliti dan menemukan senyawa obat baru membutuhkan biaya yang sangat besar, waktu yang lama dan tenaga yang dibutuhkan sangat banyak [9].

Sebagian besar pengembangan obat baru bersifat coba-coba (*trial and error*) tanpa desain yang jelas sehingga hasil yang didapatkan pada pengembangan obat baru kurang maksimal. Metode komputasional atau *in silico* merupakan suatu metode yang dapat digunakan untuk mempermudah dan mempercepat suatu molekul obat mencapai target, serta dapat membantu dalam membuat keputusan. Merancang obat secara *in silico* dinilai lebih ekonomis dalam hal biaya dan mempersingkat waktu yang dibutuhkan [10]. Metode yang sering dipakai dalam *virtual screening* adalah dengan pencarian berbasis struktur melalui penambatan molekul atau yang biasa disebut dengan *molecular docking*.

Molecular Docking merupakan pemodelan komputasi dari struktur kompleks yang dibentuk oleh dua atau lebih molekul yang berinteraksi, yaitu antara ligan dan reseptor [11]. Prediksi pengikatan dan molekul-molekul kecil untuk mengetahui struktur target yang merupakan komponen sangat penting dari proses penemuan obat. Salah satu program yang digunakan untuk melakukan *docking* adalah *AutoDock* [12]. Senyawa perbandingan yang digunakan sebagai antiinflamasi adalah obat golongan *non steroid anti-inflammatory drug* (NSAID) yaitu asam mefenamat *2-[(2,3-dimethylphenyl)amino] benzoic acid*. *Docking* dilakukan untuk mengetahui aktivitas dari senyawa tersebut menggunakan reseptor *Prostaglandin Sintase 2* (PTGS2) yang terdapat pada *Protein Data Bank* (PDB) dengan kode 5IKR. Kode ini dipilih karena memiliki ligan yang sama dari reseptor yang merupakan antiinflamasi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan uji *in silico* senyawa peristrophe yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan target reseptor PTGS2 sebelum dilakukan uji *in vivo* maupun *in vitro*.

METODE PENELITIAN

BAHAN

Bahan yang digunakan adalah makromolekul sebagai reseptor yang diperoleh dari situs web *Protein Data Bank* (PDB) melalui

<http://www.rcsb.org/structure/5ikr> dengan kode PDB 5IKR. Obat pembanding yang digunakan adalah Asam Mefenamat serta senyawa uji peristrophe diperoleh struktur dua dimensi melalui program *MarvinSketch Version 20.13 2020* dari ChemAxon®, sedangkan gambar struktur tiga dimensi menggunakan program *UCSF Chimera Version 1.14 Build 42094*.

ALAT

Perangkat komputer ASUS A409UA-BV3511T dengan prosesor Intel CORE i3, RAM 4GB, penyimpanan SSD 512GB, Windows 10 (64 bit) dilengkapi program *AutoDockTools-1.5.6*, *MarvinSketch Version 20.13 2020* dari ChemAxon®, *Marvin Sketch*, untuk mengetahui ADME, diperoleh melalui website *Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties using Graph-Based Signatures (pkCSM)* <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsml>.

PROSEDUR

STRUKTUR KIMIA 2 DIMENSI

Struktur 2 dimensi senyawa peristrophe dan asam mefenamat dioptimasi menggunakan program *MarvinSketch Version 20.13 2020*. Optimasi dilakukan melalui metode komputasi dan disimpan dalam format (*.pdb) dan (*.mol2).

STRUKTUR KIMIA 3 DIMENSI

Preparasi protein dilakukan menggunakan program *UCSF Chimera Version 1.14 Build 42094*. Senyawa dalam bentuk struktur tiga dimensi disimpan dalam format (*.mol2).

VALIDASI METODE MOLECULAR DOCKING

Sebelum melakukan *docking* pada senyawa uji maka perlu dilakukan validasi *Root Molecular Square Docking* (RMSD) pada reseptor *Prostaglandin Sintase 2* (PTGS2) dengan ligan asli yang ada pada kode PDB 5IKR. Parameter validasi metode adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD yang dapat diterima adalah $\leq 2,0$.

MOLECULAR DOCKING RESEPTOR PTGS2

Sebelum melakukan penambatan molekular, terdapat tahapan preparasi terhadap ligan dan makromolekul serta simulasi *docking* melalui program *Autodock*. Senyawa peristrophe yang telah dioptimasi, dilakukan *docking* pada protein PTGS2 yang sudah dihilangkan *native*

ligand-nya menggunakan aplikasi *Autodock* dengan prosedur *docking*. Hasil analisis menunjukkan konformasi (penataan ruang dari atom-atom dalam molekul) ikatan senyawa pada protein dengan nilai *binding energy* dan ikatan hidrogen.

PARAMETER FISIKOKIMIA

Sifat fisikokimia senyawa peristrophe dan asam mefenamat diprediksi melalui website *pkCSM* dan memperoleh hasil Hukum Lima Lipinski dari senyawa yang terdiri atas LogP, *molecular weight*, *num*, *H-bond donor*, *H-bond acceptor*.

ANALISIS DATA

Hasil *molecular docking* yaitu ikatan hidrogen dan energi ikatan yang terbentuk. Energi ikatan digunakan untuk mengetahui kekuatan ikatan antara ligan dengan makromolekul. Semakin rendah nilai energi ikatan, maka ikatan yang terbentuk semakin kuat dan stabil. Jenis ikatan hidrogen yang terbentuk digunakan untuk menganalisis mekanisme interaksi yang terbentuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

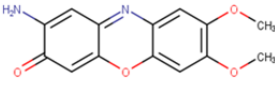

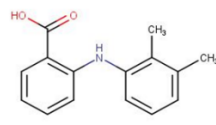
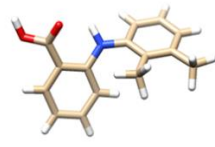
Inflamasi adalah suatu respon imun saat tubuh berusaha menetralkan agen-agen berbahaya dari luar atau juga biasa disebut respon imun non spesifik yang timbul ketika jaringan tubuh mengalami infeksi, iritasi atau cedera dalam mempersiapkan proses perbaikan jaringan. Tanda-tanda utama jaringan mengalami inflamasi adalah adanya tumor, kalor, rubor, dan dolor [4]. Proses inflamasi yang terjadi merupakan mekanisme pertahanan yang utama bagi kesehatan dengan membentuk sitokin-sitokin maupun mediator yang bertanggung jawab dalam inflamasi [13].

In silico merupakan metode yang digunakan untuk memprediksi dan konfirmasi desain obat secara komputasi. Metode ini memiliki kelebihan antara lain murah, menghemat waktu dan meminimalisir isolasi senyawa tidak aktif [14]. Pada penelitian ini dilakukan pengujian *in silico* yang membutuhkan struktur dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) senyawa uji yaitu peristrophe dan senyawa pembanding menggunakan asam mefenamat. Struktur gambar dua dimensi dan tiga dimensi dari senyawa peristrophe dan asam

mefenamat sebagai senyawa pembanding diperoleh melalui program *MarvinSketch Version 19.25 2020* dari *ChemAxon®* dan *UCSF Chimera*

Version 1.14 Build 42094, yang hasilnya dapat diamati pada Tabel 1.

Tabel 1. Struktur Dua Dimensi dan Tiga Dimensi Senyawa Peristropheine dan Asam Mefenamat

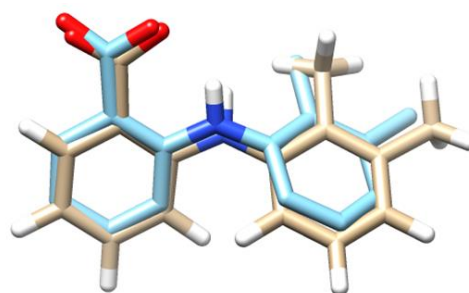
Nama Senyawa	Satu Dimensi* (.smile)	Dua Dimensi** (.sdf)	Tiga Dimensi*** (.mol2)
Peristropheine	<chem>NC1=CC2=NC3=CC(OC)=C(OC)C=C3OC2=CC1=O</chem>		
Asam Mefenamat	<chem>CC1=CC=CC(NC2=C(C=CC=C2)C(O)=O)=C1C</chem>		

Validasi metode *molecular docking* dilakukan menggunakan aplikasi *Autodock Tools* dengan menambatkan ulang (*redocking*) *native ligand* dengan berkas .pdbqt. *Ligand* yang dihasilkan siap digunakan sebagai input proses *docking*. Dari proses tersebut diperoleh parameter aktivitas yang dinyatakan dalam nilai *docking score* serta *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan juga diketahui asam amino pada *ligand* yang terlibat dalam proses interaksi senyawa dengan reseptor 5IKR. Nilai RMSD adalah salah satu kriteria yang digunakan dalam bidang komputasi. Kriteria nilai RMSD terbaik adalah lebih kecil dari 2,0 Å artinya memiliki validitas dan reliabilitas yang baik [15]. Pada Tabel 2 menunjukkan nilai *redocking score* pada ligan 2 - ((2,3-dimetilfenil) amino) Asam Mefenamat dengan kode PDB 5IKR sebesar -7.58 kkal/mol, nilai RMSD yang dihasilkan adalah 0.43 Å sehingga dapat dinyatakan valid serta memenuhi kriteria dan dapat dilanjutkan pada tahap pengujian berikutnya (Gambar 1). *Docking score* adalah nilai yang menunjukkan kekuatan ikatan antara *ligand* dengan reseptor [16]. Semakin rendah nilai *docking score* menunjukkan bahwa aktivitas biologis yang dihasilkan semakin baik dikarenakan energi yang diperlukan oleh senyawa untuk berikatan dengan reseptor semakin rendah dan ikatannya menjadi stabil [17]. Nilai *docking score* oleh kristal ligan memiliki nilai yang lebih kecil sebesar -7.58 kkal/mol dibandingkan dengan

peristropheine yang memiliki nilai *docking score* sebesar -6.90 kkal/mol (Tabel 2). Hal tersebut menunjukkan bahwa asam mefenamat memiliki ikatan yang lebih kuat pada reseptor PTGS2 dibandingkan dengan peristropheine. Senyawa peristropheine mampu berikatan dengan PTGS2 melalui pembentukan ikatan hidrogen pada asam amino Tyr 385A. Ikatan Tyr 385A merupakan ikatan hidrogen yang sama antara asam mefenamat dengan PTGS2. Visualisasi interaksi senyawa pembanding dan senyawa uji terhadap reseptor PTGS2 dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 2. Parameter Aktivitas (*Docking Score*) Peristropheine dan Asam Mefenamat

Nama Senyawa	<i>Docking Score</i> (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen
Peristropheine	-6.90	Tyr 385A, Arg 120A
Asam Mefenamat	-7.58	Tyr 385A, Ser 530A



Gambar 1. Struktur Kristal Ligan Asli 5IKR (coklat) dan Ligan Hasil *Redocking* (biru) dengan nilai RMSD 0,43 Å

Parameter selanjutnya yaitu parameter toksisitas yang ditunjukkan dengan nilai LD₅₀ (*Lethal dose* 50). LD₅₀ menggambarkan dosis terapeutik yang dapat menyebabkan kematian pada hewan uji sebanyak 50%. Semakin kecil nilai LD₅₀ maka senyawa tersebut semakin toksik karena dapat membunuh setengah dari populasi hewan coba [18]. Hasil dari prediksi toksisitas dapat dilihat pada Tabel 3 Senyawa peristrophe memiliki nilai toksisitas sebesar 650,974 mg/kg, berada pada toksisitas kelas 4 yang artinya berbahaya jika tertelan (300 < LD₅₀ ≤ 2000) [16]. Sedangkan pada senyawa pembanding Asam Mefenamat LD₅₀ sebesar 595,50 mg/kg dengan toksisitas kelas 4 yang artinya berbahaya jika tertelan. Senyawa uji peristrophe diprediksi lebih aman dibandingkan Asam Mefenamat karena memiliki rentang nilai LD₅₀ yang lebih luas.

Tabel 3. Prediksi Toksisitas Peristrophe dan Asam Mefenamat

Nama Senyawa	Parameter Toksisitas LD ₅₀ (mg/kg)	Kelas
Peristrophe	650,974	Tyr 385A, Arg 120A
Asam Mefenamat	595,50	Tyr 385A, Ser 530A

Keterangan:

- LD₅₀ : *Lethal Dose* 50
- Kelas 1 : Fatal apabila tertelan (LD₅₀ ≤ 5)
- Kelas 2 : Fatal apabila tertelan (5 < LD₅₀ ≤ 50)
- Kelas 3 : Beracun apabila tertelan (50 < LD₅₀ ≤ 300)
- Kelas 4 : Berbahaya apabila tertelan (300 < LD₅₀ ≤ 2000)
- Kelas 5 : Mungkin berbahaya apabila tertelan (2000 < LD₅₀ ≤ 5000)
- Kelas 6 : Tidak beracun (LD₅₀ > 5000)

Proses *docking* ditunjukkan ketika suatu obat atau senyawa telah masuk ke sistemik dan akan berikatan dengan target biologisnya. Ketika obat mampu terabsorpsi di usus dan masuk menuju sirkulasi darah secara sistemik, obat akan terdistribusi ke seluruh jaringan tubuh dan harus menembus membrane sel untuk mencapai target reseptornya [19]. Hukum Lima Lipinski menyatakan bahwa senyawa akan susah diabsorpsi serta

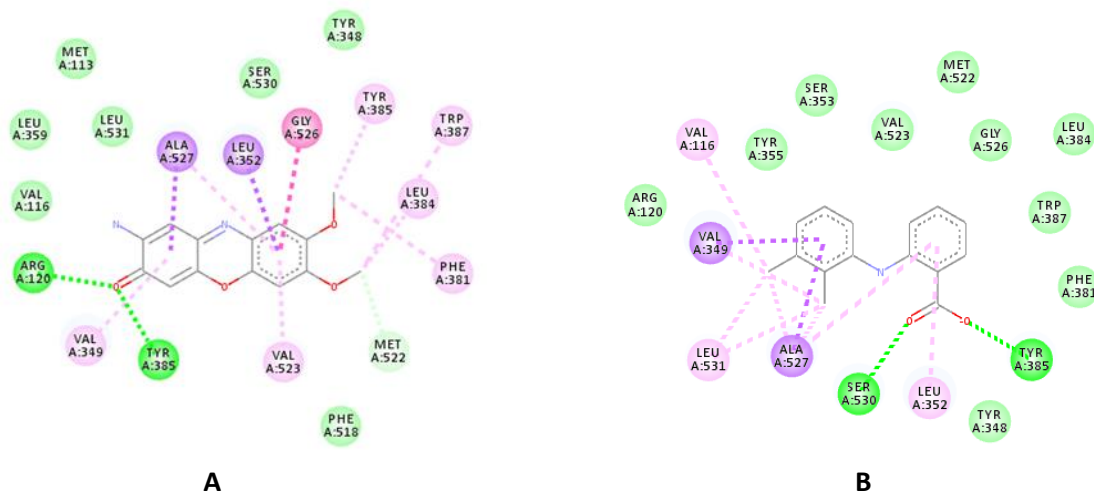
permeabilitasnya rendah apabila berat molekulnya lebih besar dari 500; memiliki nilai log koefisien partisi oktanol/air (log P) lebih besar +5; memiliki ikatan -H donor yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H kurang dari 5; memiliki ikatan -H asektor yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N kurang dari 10. Jika Hukum Lima Lipinski terpenuhi, maka membran suatu senyawa dapat menembus suatu membran sehingga senyawa tersebut dapat diperkirakan memiliki daya untuk menembus membran biologis yang baik [16]. Berat molekul yang lebih dari 500 Da tidak dapat berdifusi menembus membrane sel. Nilai log P menyatakan koefisien kelarutan dalam lemak/air yang memiliki rentang -0,4 – 5. Semakin besar nilai log P, maka semakin hidrofobik molekul tersebut. Molekul yang memiliki sifat terlalu hidrofobik cenderung memiliki tingkat toksisitas yang tinggi karena akan tertahan lebih lama pada *lipid bilayer* dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektifitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik karena jika molekul tersebut tidak dapat melewati membran *lipid bilayer*. Nilai log P yang hidrofilik dapat menyebabkan molekul obat sangat larut dalam air (darah), sehingga tidak akan mampu menembus sawar (*barrier*) lipid untuk mencapai organ lipid seperti otak dan jaringan saraf lain [20]. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi [21]. Hasil analisis Hukum Lima Lipinski dalam penelitian ini diperoleh melalui web *pkCSM* (Tabel 4). Senyawa peristrophe memiliki nilai LogP yang lebih kecil dibandingkan dengan asam mefenamat, sehingga asam mefenamat memiliki molekul yang lebih hidrofobik dibandingkan dengan peristrophe. Senyawa peristrophe memenuhi seluruh ketentuan Hukum Lima Lipinski, sehingga dapat diprediksi memiliki kemampuan untuk menembus *lipid bilayer* dengan baik.

Tabel 4. Sifat Fisikokimia untuk Analisis Hukum Lima Lipinski

Nama Senyawa	Log P <5	MW <500	Ikatan H Donor <5	Ikatan H Aseptor <10
Peristrophine	1,8922	272,26	1	6
Asam Mefenamat	3,74	335,87	2	2

Visualisasi hasil *docking* dilakukan untuk melihat interaksi ligan dengan protein target secara 3D dan melihat residu asam amino yang terikat pada ligan. Penelitian ini menggunakan reseptor *Prostaglandin Sintase 2* (PTGS2) memiliki

ligan asli yang berinteraksi pada asam amino Tyr 385A dan Ser 530A melalui ikatan hidrogen; Leu 352A, Ala 527A, Leu 531A, Val 349A, Val 116A melalui ikatan hidrofobik. Pada senyawa peristrophine memiliki 5 ikatan interaksi asam amino Tyr 385A dan Arg 120A melalui ikatan hidrogen; Leu 351A, Ala 527A, Val 349A melalui ikatan hidrofobik. Senyawa peristrophine memiliki ikatan asam amino khususnya ikatan hidrogen yang sama dengan senyawa pembanding pada asam amino Tyr 385A.



Gambar 2. Interaksi Senyawa Peristrophine dengan Asam Amino pada Reseptor PTGS2 (A), Interaksi Asam Mefenamat dengan Asam Amino pada Reseptor PTGS2 (B)

Hasil interaksi docking molekuler (Gambar 2) menunjukkan bahwa adanya interaksi pada atom O dengan asam amino Tyr 383A dan Ser 350A melalui ikatan hidrogen dalam gugus karbonil dari ligan asli 2-((2,3-dimetilfenil)amino) asam benzoat. Sedangkan pada senyawa uji peristrophine, dapat berinteraksi dengan sisi aktif reseptor PTGS2 melalui ikatan hidrogen oleh atom O dengan asam amino yang sama pada ligan asli yaitu Tyr 385A. Ikatan hidrogen terjadi ketika sebuah molekul memiliki atom N, O, atau F yang mempunyai pasangan elektron bebas (*lone pair electron*). Hidrogen dari molekul lain akan berinteraksi dengan pasangan elektron bebas ini dan membentuk ikatan hidrogen [22]. Interaksi asam amino yang terjadi antara *ligand* dengan reseptor

dikarenakan penambahan atom hidrogen pada setiap sisi aktif reseptor sehingga memudahkan proses terbentuk ikatan antara *ligand* dengan reseptor. Ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobitas untuk penyerapan dan distribusi yang efisien sangat penting dalam terjadinya mekanisme kerja pada tubuh [23].

Rowlinson dkk. (2003) mengatakan residu asam amino kunci dari sisi aktif enzim siklooksigenase yang bertanggung jawab untuk berikatan dengan substrat adalah Tyr385 [24]. Ikatan hidrogen yang diperoleh pada penelitian ini adalah residu asam amino Tyr385 dalam interaksi protein-ligan. Dari interaksi tersebut menunjukkan bahwa senyawa peristrophine memiliki interaksi asam amino yang serupa dengan ligan asli sehingga

dapat diprediksi berfungsi dalam penghambatan sintesis prostaglandin pada mekanisme dan aktivitasnya sebagai antiinflamasi.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa uji peristrophe mampu berikatan dengan reseptor PTGS2 dan memiliki afinitas terhadap reseptor PTGS2 sebagai antiinflamasi. Peristrophe memiliki *docking score* -6.90 kkal/mol, sedangkan asam mefenamat sebesar -7.58 kkal/mol. Senyawa peristrophe memiliki interaksi asam amino yang sama dengan asam mefenamat dengan ikatan asam amino Tyr 385A, sehingga diprediksi memiliki mekanisme molekuler yang sama dengan asam mefenamat melalui mekanisme kerja penghambatan reseptor PTGS2 sebagai antiinflamasi. Senyawa peristrophe dan asam mefenamat memiliki toksisitas dengan nilai LD₅₀ pada kelas 4 yang berarti berbahaya jika tertelan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Disampaikan terima kasih kepada Fakultas Farmasi yang telah memfasilitasi jalannya penelitian dan kepada staf laboratorium yang banyak membantu kelancaran proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Hamsar A, Ramadhan ES. Jurnal Kesehatan Gigi. J Kesehat Gigi. 2019;6(2):45–50.
- [2] Paerunan C, Gessal J, Sengkey L. Hubungan Antara Usia dan Derajat Kerusakan Sendi pada Pasien Osteoarthritis Lutut di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr.R.D. Kandou Manado Periode Januari-Juni 2018. J Med dan Rehabil (JMR),. 2019;1(3):1–4.
- [3] Saputri FC, Zahara R. Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan. Pharm Sci Res. 2016;3(3):107–19.
- [4] V. Stankov S. Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. Open Inflamm J. 2012;5(1):1–9.
- [5] Handoyo Sahumena M, Suryani S, Rahmadani N. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. J Syifa Sci Clin Res. 2019;1(2):37–46.
- [6] Setia AID, Tjitiarismi A. Aktivitas Antiinflamasi Dari Berbagai Tanaman : Sebuah Review. Farmaka. 2016;14(3):77–86.
- [7] Aluko EO, Omobowale TO, Oyagbemi AA, Fasanmade AA. Anti-lipidemic Effect of Fractions of Peristrophe bivalvis Leaf in NG-nitro-L-arginine Methyl Ester (L-NAME) Treated Rats. Drug Res (Stuttg). 2020;70(5):214–25.
- [8] Agustina R, Indrawati DT, Masruhin MA. Aktivitas ekstrak daun salam. Lab Penelit dan Pengemb FARMAKA Trop Fak Farm Univ Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur. 2015;120–3.
- [9] Kumar R, Chaudhary K, Singh Chauhan J, Nagpal G, Kumar R, Sharma M, et al. An in silico platform for predicting, screening and designing of antihypertensive peptides. Sci Rep. 2015;5:1–10.
- [10] Aminpour M, Montemagno C, Tuszynski JA. An overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications. Molecules. 2019;24(9).
- [11] Gaba M, Shaheed A, Ajit B, Jujhar S, Memorial S. An overview on Molecular Docking International Journal of Drug Development & Research. 2015;02(February 2010):1–14.
- [12] Surhana. STUDI IN SILICO SENYAWA TURUNAN FLAVONOID TERHADAP PENGHAMBATAN ENZIM TIROSINASE. 2012;(July):32.
- [13] Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget [Internet]. 2018;9(6):7204–18. Available from:

- www.impactjournals.com/oncotarget/
- [14] Moelyadi F, Utami PD, Dikman IM. Inhibitory effect of active substances of Lollyfish (*Holothuria atra*) against the development of plasmodium falciparum based on in silico study. *Ilmu Kelaut Indones J Mar Sci.* 2020;25(4):135–42.
- [15] Xiao X, Kuang Z, Slocik JM, Tadepalli S, Brothers M, Kim S, et al. Advancing Peptide-Based Biorecognition Elements for Biosensors Using in-Silico Evolution. *ACS Sensors.* 2018;3(5):1024–31.
- [16] Siswandono. *Kimia Medisinal Kimia Medisinal 1 Edisi 1*. Edited By Siswandono. Airlangga University Press; 2016.
- [17] Tian S, Wang J, Li Y, Li D, Xu L, Hou T. The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research. *Adv Drug Deliv Rev [Internet].* 2015;86:2–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.01.009>
- [18] Wenas MA. Studi hksa turunan benzoiltiourea. 2015;4(1):1–14.
- [19] MM G, Adarsh, K R. Acute oral toxicity study of polyherbal formulation AV/KPC/10. *Int J Biomed Adv Res IJBAR Int J Biomed Adv Res J [Internet].* 2015;6(605):427–30. Available from: www.ssjournals.com
- [20] La Kilo A, Aman LO, Sabihi I, La Kilo J. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Thiosemicarbazone sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico. *Indo J Chem Res.* 2019;7(1):9–24.
- [21] Syahputra G, Ambarsari L, T S. Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim12-lipoksigenase. *Biofisika.* 2014;10(1):55–67.
- [22] Kiagus R, Legiso. *Buku Kimia Organik*. 1st ed. 2021. 66–65 p.
- [23] Sahu MK, Kaushik K, Das A, Jha H. In vitro and in silico antioxidant and antiproliferative activity of rhizospheric fungus *Talaromyces purpureogenus* isolate-ABRF2. *Bioresources and Bioprocessing.* 2020 Dec;7(1):1-6.
- [24] Rowlinson SW, Kiefer JR, Prusakiewicz JJ, Pawlitz JL, Kozak KR, Kalgutkar AS, et al. A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J Biol Chem.* 2003;278(46):45763–9.