

**QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR) OF
PROPIONIC ACID DERIVATIVES AS ANTI INFLAMMATORY NON
STEROID USING BY MECHANICAL MOLECULAR (MM2)¹⁾**

Muchtaridi¹⁾, Jutti Levita¹⁾, Ida Musfiroh¹⁾, Hariadi¹⁾, Rustaman²⁾

**¹⁾Medicinal Chemistry Research of Pharmaceutival Analysis Laboratory, Faculty of
Pharmacy, Padjadjaran University**

**²⁾Department of Chemistry of Faculty of Mathematic and Science, Padjadjaran
University**

muchtaridi@unpad.ac.id

ABSTRACT

A quantitative structure-activity relationship (QSAR) anti inflammatory study of 19 propanoic acid derivatives was performed using the multiple linier regression method. Searching data base activity of 19 propanoic acid derivatives and characterized by 15 descriptor group which is calculated using mechanical molecellar. From 15 descriptor group, only 7 descriptor group significantly effect the anti inflammatory activity propanoic acid derivatives with the multiple linier regression model have an r^2 score of 92.895 %.

¹⁾ Presented in Symposium Molecular Targeted, March 26, 2008, Gadjah Mada University,
Yogyakarta

PENDAHULUAN

Dengan menggunakan HKSA telah dihasilkan ratusan obat yang merupakan hasil modifikasi dari senyawa penuntun atau *lead compound* yang memiliki aktivitas farmakologi tertentu dan dapat digunakan untuk memprediksi toksisitasnya. Turunan asam propionat memiliki potensi sebagai anti inflamasi. Karena itu diperlukan studi lebih jauh tentang aktivitas dan penggunaannya secara klinis dengan menggunakan HKSA.

Inflamasi merupakan suatu respon tubuh yang terjadi pada jaringan hidup terhadap rangsangan dari luar baik secara fisika, kimia dan biologi (organisme hidup dan reaksi antigen antibodi). Pengertian yang lebih khusus, inflamasi (peradangan) adalah reaksi vaskular yang menimbulkan pengiriman cairan, zat-zat terlarut dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan-jaringan interstisial di daerah cedera atau nekrosis. Pada jaringan yang terkena rangsang akan terjadi infeksi yang ditandai dengan timbulnya kemerahan, pembengkakan, rasa panas dan nyeri pada jaringan yang terkena rangsangan tersebut (Mutschler, 1999).

Obat-obat anti inflamasi adalah golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Obat ini terbagi atas-dua golongan, yaitu golongan anti inflamasi non steroid (AINS) dan anti inflamasi steroid (AIS). Kedua golongan obat ini selain berguna untuk mengobati juga memiliki efek samping yang dapat menimbulkan reaksi toksisitas kronis bagi tubuh (Katzung, 1992).

Berdasarkan penelitian efek terapi dan efek samping obat AINS lebih dipengaruhi oleh penghambatan biosynthesis prostaglandin (PG). Prostaglandin adalah zat yang dilepaskan ketika sel mengalami kerusakan, atau disebut mediator inflamasi. Prostaglandin ini diinduksi oleh enzim siklooksigenase (COX), sehingga efektifitas dan tolerabilitas suatu obat sebagai analgesik, anti piretik dan anti inflamasi akan dipengaruhi oleh cara penghambatan enzim COX, (Ganiswara S.G, 1995).

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan

Bahan untuk penelitian ini adalah data aktivitas anti inflamasi dari 19 senyawa turunan asam propionat yang diperoleh dari pustaka. Alat yang digunakan dalam

penelitian ini adalah *Personal Computer* multimedia dengan processor (AMD Athlon (tm) XP 1800+ 1.10 GHz), memori (256 MB DDR), VGA card (NVIDIA GeForce2 MX/MX 400), hard disk (Seagate Barracuda 40 GB), *Driver* DVD-ROM (ASUS), sistem operasi Microsoft® Windows® XP Profesional, *software Chemoffice*® 8.0; *Statistica* 6.

Metode Penelitian

Menentukan dan perhitungan Deskriptor

Deskriptor yang digunakan sebanyak 15 jenis deskriptor, yaitu : Log P (logaritma koefisien partisi n-oktanol/air), *Connolly solvent accessible surface area* (CAA), *Connolly molecular surface area* (CMSA), *Connolly solvent-excluded volume* (CSEV), Koefisien partisi oktanol/air (CP), *High occupied molecular orbital* (Energi HOMO), *Low unoccupied molecular orbital* (Energi LUMO), Refraktivitas molekul (MR), Panas pembentukan (HF), Energi sterik (Es), Dipol-dipol, Energi Van der Waals (VDW), Torsi, Energi stretch, Energi bending.

Penentuan nilai deskriptor dilakukan dengan kimia komputasi menggunakan paket program MOPAC yang terdapat dalam paket program Chem3D.

Membuat Model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Anti Inflamasi

Deskriptor yang telah dihitung dengan menggunakan *Chemoffice*® 8.0 lalu dihubungkan dengan metode regresi linier *multiple regression* dengan data aktivitas anti inflamasi.

Validasi Model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Anti Inflamasi

Model yang telah didapatkan kemudian divalidasi untuk mendapatkan hasil yang signifikan dan dapat digunakan sebagai prediksi dengan tingkat kepercayaan yang signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran Pustaka

Dari hasil penelusuran pustaka didapatkan data aktivitas anti inflamasi dari 19 senyawa turunan asam propionat.

Tabel 1. Aktivitas Anti Inflamasi Non Steroid

No	Nama Obat	LD ₅₀ *
1	naproksen	360
2	ketoprofen	360
3	ibuprofen	740
4	flurbiprofen	640
5	tiaprofenic	690
6	fenoprofen	1400
7	fenbufen	795
8	oxaprozin	1210
9	bermoprofen	212
10	indoprofen	700
11	benoxaprofen	800
12	pranoprofen	447
13	pirprofen	1350
14	suprofen	590
15	miroprofen	570
16	isoprofen	1050
17	zoliprofen	660
18	orpanoxin	2460
19	carprofen	282

* diambil dari <http://chem.sis.nlm.nih.gov>

Penentuan Deskriptor

Deskriptor yang digunakan merupakan parameter-parameter dalam model HKSA Hansch, meliputi parameter hidrofobisitas yang diwakili oleh log P, parameter sterik yang diwakili oleh refraktifitas molar (MR), energi sterik (Es), ikatan Van der Waals (1.4 VDW), dan parameter elektronik yang diwakili oleh momen dipol, HOMO, LUMO.

Deskriptor yang digunakan sebagai parameter fisika kimia senyawa dihitung menggunakan metode kimia komputasi yang tersedia pada paket program Chem3D. Hasil perhitungan deskriptor merupakan hasil yang didapat dari konformasi molekul yang paling stabil yang telah diminimisasi energi menggunakan *molecular modelling* (MM2) dan kemudian minimisasi menggunakan MOPAC.

Pemilihan deskriptor mengacu pada jurnal yang telah melakukan uji yang seperti ini sebelumnya. Pada jurnal terdapat deskriptor-deskriptor yang mempengaruhi aktivitas anti inflamasi dari senyawa turunan asam propionat diantaranya adalah HOMO, LUMO, dan Log P (Smeyers, 2006). Sedangkan pemilihan deskriptor lainnya yang tidak disebutkan pada jurnal dipilih secara acak, tapi merupakan deskriptor yang diperkirakan akan mempengaruhi aktivitas anti inflamasi dari senyawa turunan asam propionat (Hansch, 1981). Hasil dari perhitungan deskriptor yang ditunjukkan pada tabel (lampiran 1).

Model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

Metode *Multiple Linear Regresion*

Metode statistika yang digunakan untuk membuat model hubungan struktur aktivitas adalah metode *multiple linear regresion* dan memberikan deskripsi dan prediksi yang baik mengenai hubungan kuantitatif struktur-aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat dengan nilai (r^2) 92,895 %, yang berarti sebanyak 92,895 % variabel respons dapat dijelaskan oleh model, sedangkan sisanya 7,105% dijelaskan oleh variabel lainnya.

Model Matematik

Model matematik berupa persamaan regresi linear ganda dari aktivitas anti inflamasi dari 19 senyawa turunan asam propionat yang diturunkan melalui metode perhitungan statistik. Bentuk persamaan sebagai berikut:

$$\text{Log}(1/\text{LD}_{50}) = a \cdot \log P + b \cdot \sum \pi + c \cdot \sum \sigma + d \cdot \text{MR} + e$$

dimana **a**, **b**, **c**, **d** merupakan koefisien dan **e** adalah konstanta. Nilai-nilai koefisien dan konstanta didapatkan dari perhitungan statistik. Menggunakan *software Statistica 6.0*

dengan metode pemasukan data *standard stepwise*. Metode *stepwise* memasukkan satu persatu variabel untuk dianalisis (Trihendradi, 2005).

Tabel 4.2 Ringkasan Hasil Perhitungan Regresi Linier

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(11)	p-level
Intercept			5.860392	1.306081	4.4870	0.000921
Log P	0.57667	0.097066	0.356156	0.059949	5.9410	0.000097
CSASA	-7.14069	0.677109	-0.068483	0.006494	-10.5458	0.000000
CMSA	6.73468	0.661909	0.105831	0.010401	10.1746	0.000001
HOMO	0.56827	0.147955	0.375551	0.097779	3.8408	0.002743
LUMO	-1.11157	0.126897	-0.845871	0.096564	-8.7597	0.000003
TORSI	0.69307	0.251163	0.028373	0.010282	2.7594	0.018575
ES	-0.59532	0.193245	-0.024006	0.007793	-3.0807	0.010459

Variable tidak bebas : Log 1/ LD₅₀

r = 0,96382204 r² = 0,92895292 Adjusted r² = 0,88374114

F(7,11) = 20,547 p < 0,00002 standar deviasi: 0,08829

Tabel di atas merupakan ringkasan hasil perhitungan regresi linier. Dimana Log 1/LD₅₀ sebagai *variable* tidak bebas. Dari lima belas deskriptor sebagai *variable* bebas, hanya terdapat tujuh deskriptor yang signifikan mempengaruhi aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat. Hasil yang didapat sangat baik dengan nilai r² = 0,92895292 yang berarti sebesar 92.852% variabel respon dapat dijelaskan oleh model sedangkan sisanya dijelaskan oleh variabel yang lainnya (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Dari perhitungan didapatkan model persamaan *linear* berganda sebagai berikut:

$$\text{Log (1/LD}_{50}\text{)} = 0.356156 (0.059949) * \text{Log P} - 0.068483 (0.006494) * \text{CAA} + 0.105831 (0.010401) * \text{CMSA} + 0.375551 (0.097779) * \text{HOMO} - 0.845871 (0.096564) * \text{LUMO} + 0.028373 (0.010282) * \text{TORSI} - 0.024006 (0.007793) * \text{Es} + 5.860392 (1.306081)$$

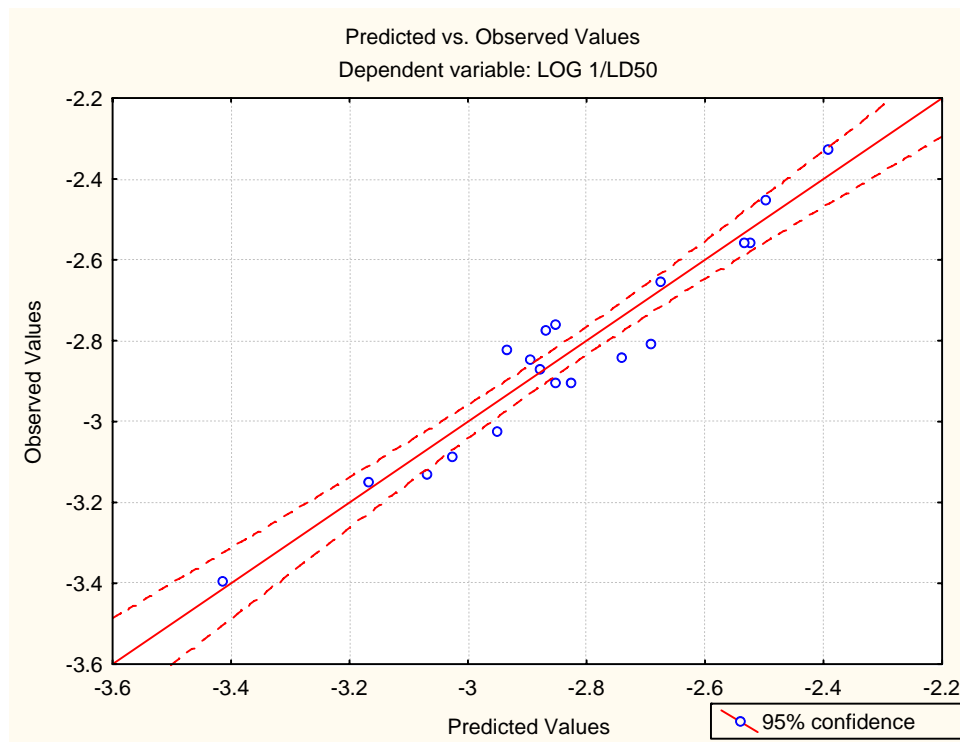
Pada persamaan linier di atas, variabel yang memiliki nilai positif akan menurunkan aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat. Sedangkan variabel yang memiliki nilai negatif akan meningkatkan aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat. Sehingga untuk meningkatkan aktivitas anti inflamasi, senyawa turunan asam propionat diharapkan memiliki energi HOMO, Log P, torsi, *Connolly molecular surface*

area yang kecil dan memiliki nilai LUMO, *Connolly solvent accesible surface area* dan energi sterik yang besar.

Harga Durbin-Watson : 2,015794 (tidak terjadi autokorelasi) artinya adalah bahwa setiap parameter yang digunakan sebagai variabel bebas tidak saling mempengaruhi atau tidak berhubungan dengan besarnya aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat.

Harga Durbin-Watson adalah uji autokorelasi terhadap variabel-variabel bebas yang digunakan dalam persamaan. Kriteria uji Durbin-Watson (DW) adalah sebagai berikut:

- $1,65 < DW < 2,35$ tidak terjadi autokorelasi
- $1,21 < DW < 1,65$ atau $2,35 < DW < 2,79$ tidak dapat disimpulkan
- $DW < 1,21$ atau $DW > 2,79$ terjadi autokorelasi (Trihendradi, 2005)



Gambar 1 Grafik hubungan nilai prediksi anti inflamasi model HKSA dengan nilai hasil penelitian

Gambar di atas merupakan plot antara nilai prediksi anti inflamasi model HKSA dengan nilai hasil penelitian. Idealnya suatu persamaan HKSA memiliki nilai prediksi dengan nilai hasil penelitian yang sama. Sehingga akan terbentuk garis lurus pada grafik hubungan nilai prediksi model HKSA dengan nilai hasil penelitian. Pada gambar di atas terlihat jelas bahwa kesembilan belas senyawa turunan asam propionat menempati tempat-tempat yang mendekati garis tengah. Sehingga dengan demikian model HKSA yang di atas merupakan model HKSA yang baik dilihat dari perbandingan nilai prediksi anti inflamasi model HKSA dengan nilai hasil penelitian.

Perbedaan dari nilai aktivitas anti inflamasi model HKSA dengan nilai hasil penelitian dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3 Nilai Prediksi Model dengan Nilai Hasil Penelitian

No	ACTIVITY	ACT PRED	No	ACTIVITY	ACT PRED
1	-2.55630	-2.52425	11	-2.90309	-2.85369
2	-2.55630	-2.53377	12	-2.65031	-2.67601
3	-2.86923	-2.88062	13	-3.13033	-3.07236
4	-2.80618	-2.69433	14	-2.77085	-2.86906
5	-2.83885	-2.74363	15	-2.75588	-2.85449
6	-3.14613	-3.16904	16	-3.02119	-2.95271
7	-2.90037	-2.82842	17	-2.81954	-2.93505
8	-3.08279	-3.02921	18	-3.39094	-3.41439
9	-2.32634	-2.39348	19	-2.45025	-2.49935
10	-2.84510	-2.89612			

4.4. Validasi Model Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Anti Inflamasi Senyawa Turunan Asam Propionat

Setelah mendapatkan model HKSA, kemudian model tersebut divalidasi untuk menentukan keberartian model untuk digunakan sebagai model deskripsi dan prediksi

senyawa turunan asam propionat sebagai anti inflamasi. Validasi model HKSA dilakukan dengan menguji prediksi nilai aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat dari model dengan nilai aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat penelitian.

Tabel 4. Validasi Aktivitas Anti Inflamasi Prediksi Model Dengan Aktivitas Anti Inflamasi Hasil Penelitian

Senyawa Validasi	Aktivitas Prediksi Model	Aktivitas Penelitian
Ibuprofen	-2.86923	-2.88062

Hasil prediksi model memberikan nilai selisih sebesar 0.01139 dari hasil penelitian, berarti model memberikan deskripsi dan prediksi yang cukup baik untuk aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat karena perbedaan selisih yang sangat kecil dari aktivitas prediksi model dengan aktivitas penelitian (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Rancangan Modifikasi Sifat Fisiko Kimia Untuk Meningkatkan Aktivitas Anti Inflamasi Senyawa Turunan Asam Propionat

ambaran model struktur dengan pendefinisian konfigurasi stereokimia.

Kajian struktur yang dilakukan dengan menggunakan metode mekanika molekular ini diawali dengan optimasi geometri struktur tiga dimensi (*minimize energy*). Hal ini bertujuan untuk mendapatkan orientasi atom-atom dalam ruang tiga dimensi yang paling optimal dengan energi sterik yang paling minimum. Model dengan geometri yang optimal memberikan prediksi bentuk molekul yang paling mendekati keadaan sebenarnya. Optimisasi geometri juga dapat memodelkan orientasi arah gugus fungsi atau rantai samping dari struktur inti sehingga dapat didefinisikan posisi *cis* atau *trans*-nya. Hal ini berguna jika posisi *cis*-atau *trans*-rantai samping menentukan aktivitas molekul. Kemudian dilakukan perhitungan deskriptor-deskriptor pada senyawa turunan asam propionat. Dari hasil perhitungan deskriptor ini akan dapat diketahui deskriptor-

deskriptor mana yang berpengaruh pada aktivitas anti inflamasi dari senyawa turunan asam propionat.

Dari persamaan regresi yang didapat, dapat dilihat terdapat tujuh deskriptor yang mempengaruhi aktivitas anti inflamasi dari senyawa turunan asam propionat yaitu : Log P, *Connolly solvent accessible surface area*, *Connolly molecular surface area*, *High occupied molecular orbital* (Energi HOMO), *Low unoccupied molecular orbital* (Energi LUMO), Energi torsi, dan Energi sterik.

Mekanisme kerja dari obat anti inflamasi non steroid adalah dengan menghambat pembentukan prostaglandin. Walaupun bentuk kristal prostaglandin yang belum diketahui, tapi dapat disimpulkan bahwa peningkatan aktivitas anti inflamasi dipengaruhi oleh ketujuh deskriptor di atas. Dari persamaan regresi yang didapat, terlihat bahwa Log P, energi HOMO dan energi LUMO memegang peranan penting dibandingkan dengan deskriptor yang lain. Karena nilai koefisien dari energi LUMO bernilai negatif maka semakin besar energi LUMO, semakin besar nilai dari aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat. Sehingga untuk meningkatkan aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat harus memiliki rantai samping dengan keelektronegatifan yang cukup besar. Sementara energi HOMO dan Log P memiliki nilai pengaruh yang hampir sama. Karena nilai koefisien dari energi HOMO dan Log P bernilai positif maka semakin kecil energi HOMO dan Log P akan meningkatkan aktivitas anti inflamasi dari senyawa turunan asam propionat. Sehingga untuk meningkatkan aktifitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat harus sedikit memiliki rantai samping yang keelektronegatifannya rendah (energi HOMO) dan memiliki hidrofobisitas yang rendah (Log P).

Sementara untuk *Connolly solvent accessible surface area* dan *Connolly molecular surface area* merupakan suatu tetapan yang dikemukakan oleh Connolly yang berhubungan dengan sifat sterik dari solven yang berhubungan dengan cara pendekatan suatu solven dengan molekul protein atau ligan-ligan spesifik. Untuk *Connolly solvent accessible surface area* merupakan suatu permukaan yang sama dengan permukaan yang disebabkan oleh gaya Van der Waals yang didapat pada molekul solven. *Connolly solvent accessible surface area* bernilai negatif sehingga semakin besar nilai dari *Connolly solvent accessible surface area* akan meningkatkan aktivitas anti inflamasi senyawa

turunan asam propionat. Untuk *Connolly molecular surface area* merupakan suatu permukaan tepat pada sekeliling permukaan molekul solven. *Connolly molecular surface area* bernilai positif. Sehingga untuk meningkatkan aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat harus memiliki *Connolly molecular surface area* yang kecil. Koefisien untuk deskriptor torsi bernilai positif. Torsi merupakan suatu deskriptor yang berhubungan dengan konformasi molekul. Sehingga untuk meningkatkan aktivitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat harus memiliki torsi yang kecil. Sedangkan energi sterik merupakan suatu deskriptor yang berhubungan dengan stereokimia. Koefisien untuk energi sterik bernilai negatif. Sehingga untuk meningkatkan aktivitas senyawa turunan asam propionat harus memiliki energi sterik yang besar.

SIMPULAN

1. Model regresi linier *multiple linear regression* hubungan kuantitatif struktur-aktivitas anti inflamasi memberikan deskripsi dan prediksi yang baik untuk sejumlah senyawa turunan asam propionat.

Koefisien Regresi Model *multiple linier regression*

$$\text{Log (1/LD}_{50}) = 0.356156 (0.059949) * \text{Log P} - 0.068483 (0.006494) * \text{CAA} + 0.105831 (0.010401) * \text{CMSA} + 0.375551 (0.097779) * \text{HOMO} - 0.845871 (0.096564) * \text{LUMO} + 0.028373 (0.010282) * \text{TORSI} - 0.024006 (0.007793) * \text{Es} + 5.860392 (1.306081)$$

2. Untuk meningkatkan aktifitas anti inflamasi senyawa turunan asam propionat maka senyawa tersebut diharapkan memiliki energi HOMO, Log P, torsi, *Connolly molecular surface area* yang kecil dan memiliki nilai LUMO, *Connolly solvent accessible surface area*, energi sterik yang besar.

DAFTAR PUSTAKA

_____. 2006. *National Library Of Medicine*. <http://chem.sis.nlm.nih.gov>. (diakses tanggal 2, 31, januari dan 12 april 2007)

- _____. 2006. www.drugbank.com. (diakses tanggal 2 januari 2007).
- Ash, J.E., W.A. Warr, P. Willet. 1991. *Chemical Structure Systems Computational Techniques For Representation Searching And Processing Of Structural Information*. Ellis Horwood Ltd. Chichester, West Sussex, England. 199-206
- Hansch, C. 1981. *The Physicochemical Approach To Drug Design And Discovery*. Departement Of Chemistry, Pomona College, Claremont. California
- Kartasasmita, R.E. 2002. *Perkembangan Obat Antiradang Bukan Steroid*. Acta Pharm. Indon. 75-91
- Katzung, J.B. 1992. *Basic And Clinical Pharmacology*. Fifth Edition. Prantice Hall Inc. New Jersey
- Kovesdi, I., M.F.D.Rodriguez, L.Orfi, G.N.Szabo, A.Varro, J.Gy Papp, P.Matyus. 1999. *Aplication Of Neural Networks In Structure-Activity Relationship*. John wiley & sons, inc. Hungary
- Kubinyi, H. 1996. *Evolutionary Variable Selection In Regression And Pls Analyses*. John wiley & sons, inc. German
- Mager, P.P. 1983. *Theoretical Approaches To Drug Design And Biological Activity : 11. Multivariate Structure-Activity Relationship In Combination With The Multivariate Bioassay (MASCA Model)*. John wiley & sons, inc. German.
- Montgomery, Douglas C; Elizabeth A Peck. 1992. *Introduction to Linear Regression Analysis*. Second Edition. John Wiley & Sons, Inc.
- Ren, Shijin. 2003. *Ecotoxicity Prediction Using Mechanism-And Non-Mechanism-Based QSAR : A Preliminary Study*. Departement Of Chemical Engineering, University Of Tennessee. Knoxville.
- Siswandono, Bambang Soekardjo. 1995. *Kimia Medisinal*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Siswandono, Bambang Soekardjo. 1998. *Prinsip-Prinsip Rancangan Obat*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Smeyers, Y.G., M.L.Senenta, M.Villab. 2006. *Theoretical Structural And Qsar Studies Of Some Arylpropionic Acid As Anti-Inflammatory Agents*. Instituto de Estructura de la Materia, C.S.I.C.Serrano, 123, 28006-MADRID, Spain
- Trihendradi C. 2005 *SSPS 13 : Step by Step Analisis Data Statistik*. Yogyakarta: Penerbit ANDI Yogyakarta.
- Wilmana, P.F. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran – Universitas Indonesia. Jakarta.