

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PARASETAMOL, FENASETIN DAN ASETANILIDA SEBAGAI ANALGESIK DAN ANTI-INFLAMASI MENGGUNAKAN METODE MOLECULAR DOCKING

Ziyan Saputra^{1*}, Ai Susanti¹, Devona Ozora Toelle¹, Lisna Yulianti¹, Muhammad Fauqi Al Azzami¹, Nopita Putri¹, Putri Ayu Lestari¹, Shafwa Faza Nadhira¹, Wita Putri Nirwani¹, Yanwar Aditya Sutisna¹

Received: 10 Januari 2023 | Accepted: 16 April 2023 | Published online: 30 April 2023
UPT Publikasi dan Pengelolaan Jurnal Uniska-Daltonjurnal 2023

Abstrak Parasetamol, fenasetin, dan asetanilida merupakan tiga senyawa yang sering digunakan sebagai analgesik dan anti-inflamasi. Perbandingan efektivitas ketiga senyawa tersebut dapat dipelajari menggunakan metode molecular docking. Reseptor diperoleh dari RCSB dengan PDB ID: COX6 kemudian disiapkan pada software AutoDock-Tools 1.5.6. Sedangkan ligan yang digunakan adalah parasetamol, fenasetin, dan asetanilida di unduh struktur 2D dalam format .pdbqt dari PubChem. Simulasi docking dilakukan melalui AutoDock Vina 1.1.2 yang tertanam di AutoDockTools 1.5.6. Hasil docking divisualisasikan menggunakan PyMOL 2.5.2 dan Biovia Discovery Studio Visualizer. Parasetamol memiliki energi ikat (-6.3 kcal/mol) pada reseptor COX-2 mendekati energi ikat ligan kontrol. Asetanilida dan fenasetin terdapat interaksi yang sama dengan residu TYR385 namun energi ikatnya tidak lebih baik daripada parasetamol. Sehingga efektivitas parasetamol sebagai analgesik dan antiinflamasi lebih baik daripada fenasetin dan asetanilida.

Katakunci: Parasetamol · Fenasetin · Asetanilida ·
Molecular Docking ·



This is an open access article under the CC-BY 4.0 License. Copyright © year by authors.

✉ Ziyan Saputra
ziyansaputra@upi.edu

¹Prodi Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan Indonesia.

Abstract *Paracetamol, phenacetin, and acetanilide are three compounds often used as analgesics and anti-inflammatories. A comparison of the effectiveness of the three compounds can be studied using the molecular docking method. Receptor obtained from RCSB with PDB ID: COX6 and prepared in AutoDock-Tools 1.5.6 software. The ligands used were paracetamol, phenacetin, and acetanilide, whose 2D structures were downloaded in .pdbqt format from PubChem. The docking simulation was done through AutoDock Vina 1.1.2 which is embedded in AutoDockTools 1.5.6. Docking results were visualized using PyMOL 2.5.2 and Biovia Discovery Studio Visualizer. Paracetamol has a binding energy (-6.3 kcal/mol) at the COX-2 receptor close to that of the control ligand. Acetanilide and phenacetin have the same interaction with the TYR385 residue but their binding energy is not better than paracetamol. So the effectiveness of paracetamol as an analgesic and anti-inflammatory is better than phenacetin and acetanilide.*

Keywords: *Paracetamol, Phenacetin, Acetanilide, Molecular Docking*

PENDAHULUAN

Parasetamol adalah obat pereda nyeri (analgesik) dan penurun panas (antipiretik) yang dapat diperoleh tanpa resep yang tersedia dalam bentuk pil, cairan, injeksi, dan suppositoria rektal (Iloamaeke, 2018). Adapun Asetanilida ditemukan tidak sengaja sebagai obat analgesik



dan antipiretik, dalam penyembuhan penderita cacangan yang secara tidak sengaja menghilangkan gejala demam pada penderita cacangan tersebut. Sedangkan, Fenasetin dikenal dari hasil modifikasi p-aminofenol yang dapat digunakan sebagai obat analgesik dan antipiretik yang sangat efektif (Iloamaeke, 2018). Baik parasetamol, fenasetin, maupun asetanilida merupakan obat penurun demam, ketiga senyawa tersebut memiliki efek analgesik dan anti inflamasi yang baik dalam kadar tertentu (Iloamaeke, 2018).

Dalam menentukan kerja obat yang baik, dapat diketahui dari interaksi dengan reseptor spesifiknya (Harmita, Harahap, & Hayun, 2008). Efek obat pada umumnya timbul karena interaksi obat dengan reseptor pada suatu sel organisme. Menurut teori pendudukan reseptor, intensitas efek obat berbanding lurus dengan fraksi reseptor yang diikatnya serta menjadi maksimal apabila seluruh reseptor diduduki obat. Berdasarkan penelitian terkait aktivitas parasetamol dalam metabolisme manusia, bahwasannya reseptor spesifik yang baik karena memiliki interaksi yang paling stabil dengan parasetamol adalah *cyclooxygenase-2* yang memiliki kode 6COX pada *Protein Data Bank* (Purnomo, 2019).

Pada penelitian ini dilakukan perbandingan kekuatan interaksi senyawa parasetamol, fenasetin, dan asetanilida terhadap reseptor 6COX dengan cara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Adapun *molecular docking* adalah metode untuk memprediksi posisi dan afinitas suatu ligan (molekul kecil) pada tempat pengikatan reseptor (makromolekul) (Roche et al., 2015). Proses docking terutama

melibatkan pencocokan spasial dan pencocokan energi antara ligan dan reseptor untuk konformasi yang optimal dan berfokus pada kesesuaian dengan proses interaktif antara reseptor dan ligan termasuk ikatan hidrogen, interaksi elektrostatis, gaya van der Waals dan interaksi hidrofobik (Tao et al., 2020). lalu, fleksibilitas reseptor sangat penting selama proses penambatan molekuler yang dapat diatur dengan memodifikasi *rigid receptor* standar, atau memasukkan banyak reseptor, dan seringkali perlu mempertimbangkan bentuk ligan, seperti ion dan tautomer (Yuriev et al., 2015). Oleh karena itu, metode *molecular docking* cocok untuk menentukan kerja obat yang terbaik di antara ketiga senyawa yang dibandingkan.

Adapun perangkat lunak docking yang digunakan adalah AutoDock Vina (perangkat lunak docking semi-fleksibel) merupakan aplikasi penambatan molekuler yang mengkombinasikan *force field* energi bebas empiris dengan *Lamarckian genetic algorithm* sehingga menghasilkan prediksi cepat dari konformasi ikatan dengan asosiasi prediksi energi bebas (Omotayo, 2019). Berdasarkan pada dua program tersebut, bahwasannya didapatkan hasil berupa afinitas ikatan dan interaksi dengan beberapa asam amino yang menjadi acuan pengukuran dalam *molecular docking* (Omotayo, 2019).

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis efek analgesik dan anti inflamasi pada senyawa parasetamol, asetanilida, dan fenasetin dengan reseptor COX-2 (6COX) dengan menggunakan metode *molecular docking*.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah *molecular docking*. Reseptor yang digunakan adalah protein rantai A dari 6COX (*Cyclooxygenase-2*, SC-558 dalam grup ruang I222). Sedangkan ligan yang digunakan adalah parasetamol, fenasetin, dan asetanilida yang diunduh dari www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov dengan format *pdbqt*. Adapun dalam proses *molecular docking* software yang digunakan adalah software AutoDock-Tools 1.5.6 software from the scripps

research institute untuk preparasi reseptor dan ligan. Autodock Vina 1.5.6 dari the scripps research institute untuk proses docking. Pymol untuk visualisasi molekul 3D dan Biovia untuk visualisasi interaksi. Docking molekuler digunakan sebagai jembatan interaksi untuk memprediksi hubungan antara sebuah senyawa dengan enzim tujuannya, dalam bahan sudah tertera ligan dan enzim yang digunakan, sebuah substrat diintegrasikan ke dalam enzim yang

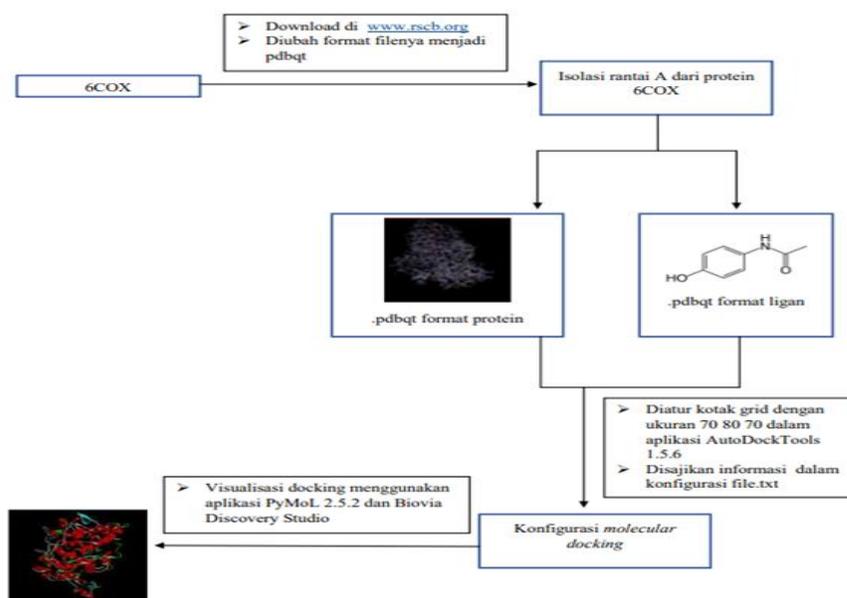


sudah disiapkan. Kami menggunakan reseptor dari COX-2 (PDB ID : 6COX) dapat diakses pada : www.rcsb.org, yang kemudian diambil rantai A dari protein 6COX. Reseptor dipreparasi menggunakan AutoDockTools 1.5.6 Software dapat diakses pada : <https://autodock.scripps.edu> yang bertujuan untuk menghilangkan gugus air, rantai tidak aktif dan mengubah bentuk filenya menjadi pdbqt. Dalam AutoDockTools 1.5.6 digunakan untuk membuat kotak grid dengan ukuran 70 80 70 dan spasi 1.000 Å. Proses

molecular docking menggunakan aplikasi Autodock Vina 1.1.2 dapat diakses pada : <https://autodock.scripps.edu/>. Hasil perhitungan divisualisasikan menggunakan PyMOL 2.5.2 dan Biovia Discovery Studio Visualizer. Adapun tahapan dalam penelitian ini dijelaskan pada gambar 1.

Tabel 1. Informasi senyawa yang akan diuji dengan metode molecular docking

PubChem CID	Nama IUPAC	Rumus Molekul	MW [g/mol]
1983 (parasetamol)	N-(4-hydroxyphenyl)acetamide	C ₈ H ₉ NO ₂	151.16
4754 (fenasetin)	N-(4 Ethoxyphenyl)acetamide	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	179.22
904 (asetanilida)	N-Phenylacetamide	C ₈ H ₉ NO	135.16



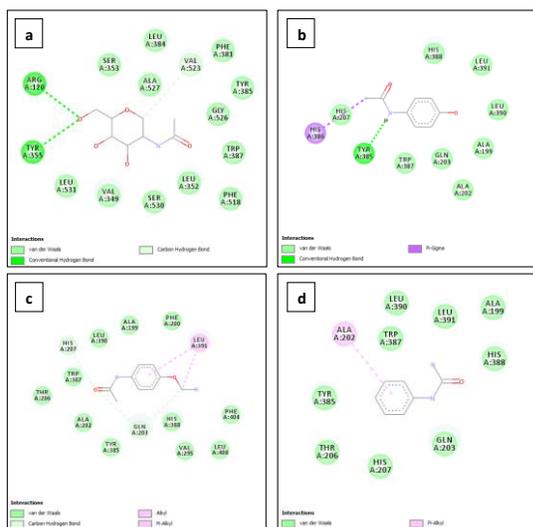
Gambar 1. Bagan alir *molecular docking*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas senyawa parasetamol, fenasetin dan asetanilida sebagai obat analgesik dan anti inflamasi. Penelitian ini dilakukan menggunakan pendekatan *in silico*,

yaitu metode riset dengan memanfaatkan teknologi komputasi dan database sebagai pengembang penelitian lebih lanjut (Makatita, 2020). Ligan yang digunakan ialah parasetamol, fenasetin dan asetanilida serta COX 2 (PDB ID

6COX) sebagai reseptor dengan Autodock Vina 1.5.7 ver sebagai perangkat lunak. Sebagaimana penelitian sebelumnya, residu katalitik dari enzim *cyclooxygenase 2* (COX 2) adalah Arg120, Tyr355, Tyr385, and Ser353 (Miladiyah et al., 2017). Hasil docking yang diperoleh dibandingkan dengan ligan kontrol yaitu 2-acetamido-2-deoxy-beta-d-glucopyranose (NAG). Pada penelitian ini digunakan tiga ligan uji, yaitu Parasetamol (Pubchem ID : 1983), Fenasetin (Pubchem ID : 4754), dan Asetanilida (Pubchem ID : 904). Hasil proses docking berupa informasi energi ikatan yang kemudian divisualisasikan dengan Biovia Discovery Studio Visualizer kemudian didapatkan hasil simulasi yang disajikan pada gambar 2.



Gambar 2. Visualisasi interaksi molekuler antara ligan dan reseptor (a) NAG (Native), (b) parasetamol, (c) fenasetin, dan (d) asetanilida

Berdasarkan metode docking yang telah dilakukan pada enzim 6COX yang merupakan kelompok *cyclooxygenase 2*. Pada ligan alami NAG sebagai ligan kontrol memiliki interaksi ikatan hidrogen dengan residu ARG120 dan TYR355. Berdasarkan tabel 2 mengenai hasil yang diperoleh, NAG sebagai ligan kontrol memiliki energi afinitas ikatan lebih besar dari ketiga ligan uji. Hal tersebut NAG lebih kuat interaksinya dibandingkan ketiga ligan yang diuji. Walaupun hasil menunjukkan NAG memiliki interaksi yang lebih kuat, pada penelitian ini berfokus pada perbandingan ketiga ligan uji. Oleh karena itu, interaksi antara ketiga ligan uji lebih berpengaruh ke pada penelitian.

Pada hasil interaksi enzim 6COX dengan ketigian ligan yang diuji, bahwasannya ketiga ligan uji tersebut memiliki interaksi yang sama dengan residu asam amino TYR385. Pada parasetamol memiliki interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino TYR385, sehingga memiliki energi afinitas ikatan paling besar di antara ligan yang diuji, yaitu sebesar -6.3 kkal/mol. Sedangkan, pada fenasetin dan asetanilida memiliki interaksi ikatan Van Der Waals yang terdapat pada residu TYR385, sehingga afinitas ikatan lebih kecil dibandingkan dengan parasetamol. Walaupun, pada hasil docking tersebut ligan uji memiliki interaksi lebih lemah dibandingkan dengan ligan alaminya dengan enzim 6COX. Namun, pada analisis ini didapatkan hasil perbandingan ketiga ligan yang diuji, yakni parasetamol masih mengungguli fenasetin dan asetanilida terkait informasi yang telah didapatkan, baik dari energi afinitas ikatan maupun interaksi residu asam amino dengan enzim 6COX.

Tabel 2. Analisis efektifitas ligan pada reseptor 6COX dengan pendekatan *in silico*

Senyawa	Afinitas Ikatan [kkal/mol]	Residu Katalitik
NAG (alami)	-6.4	Ikatan Hidrogen: ARG120, TYR355
Parasetamol	-6.3	Ikatan Hidrogen: TYR385
Fenasetin	-6.0	Van Der Waals: TYR385
Asetanilida	-6.2	Van Der Waals: TYR385

Berdasarkan perbandingan ketiga senyawa dalam analisis metode molecular docking dengan enzim 6COX, senyawa parasetamol masing unggul di antara senyawa fenasetin dan asetanilida.

KESIMPULAN

Perbandingan efektivitas parasetamol, fenasetin, dan asetanilida sebagai analgesik dan antiinflamasi dapat diprediksi dan dikonfirmasi dengan simulasi metode *molecular docking* menggunakan AutoDock. Parasetamol memiliki energi ikat pada reseptor COX-2 mendekati energi ikat ligan kontrol (-6.4 kkal/mol) dengan energi ikat sebesar -6.3 kkal/mol dan berikatan hidrogen dengan reseptor. Pada asetanilida dan

Sehingga, parasetamol merupakan obat analgesik dan anti inflamasi yang paling manjur di antara fenasetin dan asetanilida.

fenasetin terdapat interaksi yang sama dengan residu TYR385 dengan interaksinya adalah gaya Van der Waals. Energi ikat pada asetanilida -6.2 kkal/mol dan fenasetin -6.0 kkal/mol. Senyawa yang mengandung efek analgesik dan antiinflamasi yang lebih baik memiliki energi ikat paling rendah. Sehingga efektivitas parasetamol sebagai analgesik dan antiinflamasi lebih baik daripada fenasetin dan asetanilida. Namun hasil ini perlu diteliti lebih lanjut secara *in vitro* atau *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Harmita., Harahap, Y., & Hayun. (2008). *Buku Ajar Kimia Medisinal*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA UI, 53.
- Iloamaeke, I. M. , and I. K. O. (2018). Quality Assessment of Selected Paracetamol Tablets Sold at Bridge Head Market, Onitsha, Anambra State, Nigeria. *British Journal Of Pharmaceutical And Medical Research*, 03(05), 1190–1197. <https://doi.org/10.24942/bjpmr.2018.314>
- Makatita, F. A. , W. R. , dan N. (2020). Makatita 2020. *Jurnal Abadi*, 2(1).
- Miladiyah, I., Jumina, J., Haryana, S. M., & Mustofa, M. (2017). In Silico Molecular Docking Of Xanthone Derivatives As Cyclooxygenase-2 Inhibitor Agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(3), 98. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i3.15382>
- Omotayo, R. S. (2019). Paracetamol: The Science Of A Drug That Is Common But Essential Over The Years. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research*, 06(11), 5305–5307.
- Purnomo, H. (2019). *Modecular Docking Parasetamol Dan Analognya Menggunakan Plants (Protein-Ligand Ant-System)*. Penerbit Andi.
- Roche, D. B., Brackenridge, D. A., & McGuffin, L. J. (2015). Proteins and their interacting partners: An introduction to protein-ligand binding site prediction methods. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 16, Issue 12, pp. 29829–29842). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms161226202>
- Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., Che, Z., & Chen, X. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. In *International Journal of Food Science and Technology* (Vol. 55, Issue 1, pp. 33–45). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14325>
- Yuriev, E., Holien, J., & Ramsland, P. A. (2015). Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012-2013 in review. In *Journal of Molecular Recognition* (Vol. 28, Issue 10, pp. 581–604). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/jmr.2471>

