

BAB 1

PENDAHULUAN

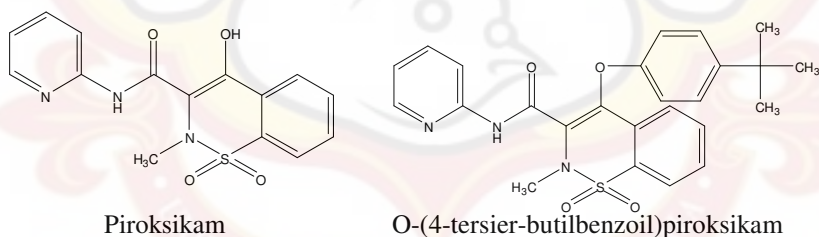
Ilmu pengetahuan dan teknologi berkembang sangat pesat. Perkembangan ini terjadi di segala bidang, termasuk bidang farmasi. Hal ini tampak dengan munculnya berbagai produk obat yang digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Salah satu di antaranya adalah analgesik. Biasanya suatu penyakit diawali oleh rasa nyeri yang ditimbulkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik) yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan kerusakan jaringan (Tan dan Raharja, 2006).

Analgesik adalah suatu senyawa yang dalam dosis terapeutik dapat meringankan atau menekan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Tan & Rahardja, 2007). Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekular, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik (Siswandono & Soekardjo, 2000). Analgesik narkotik digunakan untuk mengurangi rasa nyeri yang sedang sampai berat, sedangkan analgesik non narkotik digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri yang ringan sampai sedang (Siswandono & Soekardjo, 2000). Analgesik antipiretika dan obat anti radang bukan steroid atau Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) merupakan obat analgesik non narkotik. Analgesik antipiretik digunakan untuk pengobatan simptomatik yaitu hanya meringankan gejala penyakit, tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit (Siswandono & Soekardjo, 2000). Obat anti radang bukan steroid (NSAIDs) mempunyai aktivitas menghambat biosintesis dan pengeluaran prostaglandin dengan cara memblok secara terpulihkan enzim siklooksigenase sehingga dapat menurunkan gejala

keradangan. Obat-obat NSAIDs secara kimiawi dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu NSAIDs turunan karboksilat dan turunan asam enolat. Turunan karboksilat meliputi turunan asam asetat (diklofenak, indometasin), turunan asam salisilat (aspirin, benorilat), turunan asam propionat (ibuprofen, ketoprofen) dan turunan asam fenamat (asam mefenamat) sedangkan turunan asam enolat meliputi turunan prednizolon (fenilbutazon) dan turunan oksikam (piroksikam) (Wilmana, 2007).

Piroksikam mempunyai aktivitas analgesik, antirematik dan antiradang yang kurang lebih sama dengan indometasin, dengan masa kerja yang cukup panjang, sehingga biasa diberi dengan dosis satu kali sehari namun piroksikam memiliki efek samping yaitu dapat mengiritasi saluran pencernaan yang cukup besar karena piroksikam sebagai inhibitor non selektif COX (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Penelitian ini difokuskan untuk memodifikasi struktur piroksikam menjadi senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam (Gambar 1.1) yang dilakukan melalui reaksi asilasi *Schotten-Bauman* antara piroksikam dan 4-*tersier*-butilbenzoil klorida. Pada reaksi ini digunakan piridin sebagai basa dan katalis dengan pelarut kloroform.



Gambar 1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam.

Menurut Hansch, penambahan gugus 4-*tersier*-butilbenzoil dapat mempengaruhi sifat lipofilisitas, elektronik dan sterik suatu senyawa. Sifat

lipofilik berpengaruh terhadap kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis. Sifat elektronik berhubungan dengan kekuatan ikatan obat-reseptor dan juga kemampuan menembus membran, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian interaksi obat-reseptor (Siswandono dan Soekarjo, 2000).

Selain itu ester pada gugus hidroksi dapat meningkatkan stabilitas senyawa dan dapat menurunkan efek samping iritasi lambung (Jayaselli et al, 2008). Piroksikam secara teoritis dihitung menggunakan program computer *Chem Office* mempunyai nilai log P 0.29 dan MR 84.76 cm³/mol sedangkan senyawa yang akan disintesis mempunyai nilai log P 4.12 dan MR 133.92 cm³/mol.

Pada senyawa hasil sintesis yaitu O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian dengan uji penentuan titik leleh dan KLT, identifikasi struktur dengan spektrofotometer ultraviolet (UV), spektrofotometri inframerah (IR) dan spektrofotometer resonansi magnetik inti (H-NMR). Pada penelitian ini difokuskan untuk mengetahui aktivitas analgesik senyawa hasil sintesis O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dan membandingkannya dengan piroksikam. Adapun beberapa metode uji aktivitas analgesik antara lain metode kimia, panas, mekanik dan elektrik. Dalam pengujian aktivitas analgesik senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam digunakan metode stimulasi kimiawi (*writhing test*), yaitu geliatan mencit akibat konstriksi abdominal setelah pemberian bahan kimia penginduksi nyeri (Domer, 1971). Metode *Writhing test* ini digunakan karena sensitif, sederhana dan reproduksibel untuk analgesik ringan. Larutan penginduksi nyeri yang digunakan penelitian ini adalah asam asetat 0.6 %. Asam asetat dipilih sebagai penginduksi nyeri karena harganya murah namun dapat memberikan hasil yang akurat. Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus*

musculus) jantan dengan umur 2-3 bulan dan berat 20-35 gram. Mencit jantan digunakan harganya murah, mudah didapat dan sering digunakan dalam penelitian (Turner, 1965). Potensi aktivitas analgesik dinilai berdasarkan kemampuan penghambatan nyeri. Frekuensi geliat dari kelompok dosis dibandingkan dengan geliat kelompok pembanding dan kelompok kontrol.

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Apakah senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dan 4-*tersier*-butilbenzoil klorida?
2. Apakah senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) berdasarkan metode *writhing test* dan tingkat aktivitasnya dibandingkan piroksikam?

Berdasarkan rumusan masalah di atas didapatkan tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Melakukan sintesis senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dengan mereaksikan piroksikam dengan 4-*tersier*-butilbenzoil klorida dengan reaksi asilasi.
2. Menentukan aktivitas analgesik senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dan membandingkan aktivitas analgesiknya dengan piroksikam.

Hipotesis penelitian adalah

1. Senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil) piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dan 4-*tersier*-butilbenzoil klorida.
2. Senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik pada mencit (*Mus musculus*) lebih tinggi daripada piroksikam.

Oleh karena itu diharapkan dapat memperoleh senyawa baru hasil sintesis O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dari piroksikam dan 4-*tersier*-butilbenzoil klorida yaitu senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam dan dapat memberikan informasi tentang aktivitas analgesik dari senyawa O-(4-*tersier*-butilbenzoil)piroksikam sehingga dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat baru dalam upaya peningkatan kesehatan masyarakat.

