

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

Seiring dengan perkembangan zaman, banyak dilakukan pengembangan obat yang bertujuan untuk mendapatkan obat baru yang lebih baik sesuai dengan kebutuhan pasien. Modifikasi molekul pada struktur obat adalah salah satu cara yang dilakukan agar obat yang diproduksi berkembang sesuai dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi. Modifikasi molekul merupakan metode yang digunakan untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang diinginkan, antara lain meningkatkan aktivitas obat, menurunkan efek samping obat atau toksisitas, meningkatkan selektivitas obat, memperpanjang masa kerja obat, meningkatkan kenyamanan penggunaan obat dan meningkatkan aspek ekonomis obat (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Salah satu obat yang paling sering digunakan oleh masyarakat adalah obat penghilang rasa nyeri yang biasa disebut analgesik. Nyeri adalah gejala kerusakan jaringan yang paling banyak terdapat pada berbagai penyakit (Gringauz, 1997). Walaupun nyeri memiliki fungsi untuk mengingatkan dan melindungi, bahkan dapat mempermudah diagnosis, masyarakat merasakannya sebagai hal yang tidak menyenangkan, kebanyakan menyiksa dan ingin lepas dari rasa tersebut (Mutschler, 1991).

Analgesik atau obat – obat penghilang rasa nyeri adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik dapat meringankan atau menekan rasa nyeri. Analgesik dapat dibagi menjadi 2 yaitu analgesik ringan dan analgesik kuat. Analgesik ringan bekerja terutama pada perifer dan dibagi menjadi 2 yaitu analgesik-antipiretik dan anti inflamasi non steroid (AINS). Analgesik kuat bekerja pada susunan syaraf pusat dan terbagi menjadi 2 yaitu analgesik narkotik dan analgesik agonis-antagonis. Salah satu obat golongan anti

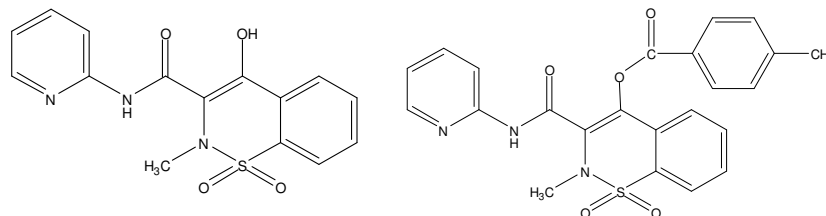
inflamasi non steroid turunan asam enolat derivat oksikam yaitu piroksikam (Mutschler, 1991; Gringauz, 1997).

Piroksikam digunakan untuk pengobatan rematik, *arthritis*, gout akut, *spondilitis ankilosa* serta menghilangkan rasa nyeri. Mekanisme piroksikam sebagai AINS melalui inhibisi enzim *siklooksigenase*, sehingga proses inversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu (Hamor, 1989). Pada penelitian ini digunakan piroksikam sebagai senyawa induk untuk dikembangkan lebih lanjut dalam usaha meningkatkan aktivitas analgesiknya.

Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat kimia-fisika yang terbagi menjadi tiga kelompok, yaitu: sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis dipengaruhi oleh sifat lipofilik (Log P). Afinitas terhadap reseptor suatu senyawa tersubstitusi dibandingkan senyawa induknya berhubungan dengan nilai elektronik, sedangkan keserasian dan interaksi obat dengan reseptor berkaitan dengan nilai sterik. Perubahan sifat fisika kimia tersebut dapat mempengaruhi aktivitas biologisnya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Pada penelitian ini, dilakukan modifikasi struktur piroksikam menjadi O-(4-metilbenzoil) piroksikam. Atom hidrogen pada gugus hidroksi piroksikam diganti dengan 4-metilbenzoil klorida melalui reaksi asilasi *Schotten-Baumann*. Penambahan benzena dan gugus metil menurut teori dapat meningkatkan lipofilitas, sifat elektronik, dan efek sterik senyawa. Aktivitas biologis senyawa dipengaruhi oleh perubahan sifat fisika kimia dan diharapkan dapat menghasilkan efek analgesik yang lebih tinggi dibanding piroksikam. Sifat lipofilik tersebut berpengaruh pada kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis (distribusi senyawa), sifat elektronik akan mempengaruhi kekuatan ikatan obat-reseptor, sedangkan sifat sterik akan mempengaruhi keserasian dan

kekuatan interaksi obat-reseptor (Siswandono & Soekardjo, 2000; Thomas, 2003). Piroksikam secara teoritis dihitung menggunakan program komputer *Chem Office* mempunyai nilai Log P = 0.29, dan MW = 331.35, sedangkan O-(4-metilbenzoil)piroksikam mempunyai nilai Log P = 2.9;  $\sigma$  CH<sub>3</sub> = -0.17 dan MW = 449.48.



Piroksikam

O-(4-metilbenzoil)piroksikam

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

Pada senyawa hasil sintesis dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian senyawa dengan uji titik leleh dan kromatografi lapis tipis. Uji identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer inframerah (IR), dan spektrometer resonansi magnetik inti (<sup>1</sup>H-NMR).

Beberapa metode penelitian yang dilakukan pada pengujian aktivitas analgesik pada hewan coba adalah metode stimulasi panas, metode stimulasi listrik, metode stimulasi tekanan, dan metode stimulasi kimiawi (*Writhing test*). Pengujian aktivitas analgesik narkotik umumnya menggunakan metode stimulasi panas, listrik, dan tekanan. Pengujian aktivitas untuk analgesik non narkotik umumnya menggunakan metode stimulasi kimiawi (Domer, 1971; Turner, 1972; Vogel 2002).

Dalam penelitian ini, pengujian aktivitas analgesik menggunakan metode stimulasi kimiawi (*writhing test*) karena metode ini merupakan metode sederhana, sensitif, dan cocok untuk analgesik ringan (perifer). Pada penelitian ini digunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) karena sering digunakan untuk penelitian, murah, dan mudah didapat. Bahan penginduksi nyeri yang digunakan adalah asam asetat 0,60 % karena harganya relatif murah dan hasilnya cukup akurat, sedangkan sebagai pembanding digunakan piroksikam yang merupakan senyawa awal yang mempunyai aktivitas analgesik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah penelitian ini yaitu:

1. Apakah senyawa O-(4-metilbenzoil)piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-metilbenzoil klorida?
2. Apakah senyawa O-(4-metilbenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) yang lebih besar dibanding piroksikam?

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mendapatkan senyawa O-(4-metilbenzoil)piroksikam dari reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-metilbenzoil klorida
2. Untuk mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa hasil sintesis terhadap mencit dan membandingkannya dengan pembanding piroksikam.

Dengan adanya tujuan dari penelitian tersebut didapatkan hipotesis yaitu:

1. Senyawa O-(4-metilbenzoil)piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-metilbenzoil klorida.
2. Senyawa O-(4-metilbenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) yang lebih besar dibanding

piroksikam.

Oleh karena itu, manfaat penelitian ini diharapkan dapat disintesis suatu senyawa baru (O-(4-metilbenzoil)piroksikam) yang mempunyai aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibanding piroksikam sehingga dapat dikembangkan sebagai calon obat analgesik melalui uji lebih lanjut dengan uji pra klinis seperti uji toksisitas, stabilitas, farmakokinetik dan uji klinis.