

BAB 1

PENDAHULUAN

Berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi serta pola penyakit di dunia menyebabkan semakin perlunya pengembangan obat baru, di mana obat baru tersebut bertujuan untuk mengurangi rasa sakit atau nyeri. Nyeri merupakan gejala yang ditimbulkan oleh suatu penyakit yang berfungsi melindungi tubuh serta memberikan isyarat tanda bahaya tentang adanya kerusakan pada jaringan tubuh seperti peradangan, infeksi atau kejang otot, yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri seperti histamin, serotonin (5-HT), bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin. Golongan obat yang biasa digunakan untuk mengurangi rasa nyeri adalah obat-obat analgesik karena obat-obat tersebut dapat menekan, mengurangi bahkan menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran (Mutschler, 1991).

Analgesik digunakan untuk mengurangi rasa sakit dan dapat menekan sistem saraf pusat (SSP). Obat ini bekerja dengan meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit. Menurut mekanisme kerjanya, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik opioid dan analgesik non-opioid. Analgesik opioid (analgesik kuat) digunakan untuk mengurangi rasa nyeri yang sedang hingga berat, sedangkan analgesik non-opioid digunakan untuk mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang (Purwanto & Susilowati, 2000). Pada umumnya, banyak masyarakat mengalami rasa nyeri yang ringan hingga sedang, sehingga analgesik non-opioid lebih banyak digunakan daripada analgesik opioid karena obat tersebut dijual bebas dan dapat dibeli tanpa resep dari dokter. Analgesik non-opioid sering juga disebut dengan nama anti inflamasi non steroid. Piroksikam adalah salah satu yang bisa digunakan sebagai obat analgesik.

Piroksikam merupakan salah satu derivat oksikam, dan merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang berkhasiat sebagai antiinflamasi, analgesik dan antipiretik, dengan gugus 4-hidroksi-1,2-benzotiazin karboksamida. 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). Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan saluran cerna setelah pemakaian terlalu lama, seperti tukak lambung. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah pusing, tinitus, nyeri kepala dan eritem kulit. Akibat dari efek samping tersebut, perlu dilakukan modifikasi struktur guna mendapatkan obat dengan aktivitas yang lebih tinggi dan mempunyai efek samping yang ringan. Modifikasi struktur dapat dilakukan melalui empat cara yaitu : mengubah gugus karboksil melalui pembentukan garam/ester/amida, substitusi pada gugus molekul, modifikasi pada gugus karboksil dan hidroksil, dan memasukkan gugus gugus hidroksil atau gugus lain pada cincin aromatik atau mengubah gugus-gugus fungsional (Siswandono & Soekardjo, 2000).

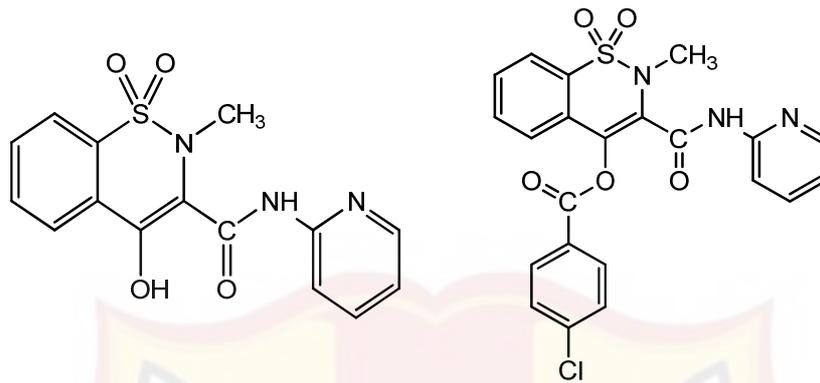
Ditinjau dari struktur kimianya, piroksikam memiliki sifat yang kurang stabil karena adanya sebuah ikatan amida antara benzotiazin dan cincin pyridin, sehingga cenderung mengalami hidrolisis (Mayer & Testa, 2003). Proses hidrolisis menyebabkan terjadinya peruraian obat sehingga terjadi penurunan konsentrasi bahan aktif. Salah satu faktor yang mempengaruhi kestabilan suatu obat sehingga terjadi penurunan konsentrasi bahan aktif adalah temperatur (Lund, 1994). Penelitian terdahulu mencantumkan piroksikam mengalami fotodegradasi, menghasilkan senyawa yang bersifat *phototoxic*, yaitu 2-aminopiridin-2-metil-2H-1,2-

benzotiazin-4H(3H)-1,1-dioksid dan N-metil-N-(2-piridinil)-etan-diamin (Lund, 1994; Bartsch *et al*, 1999).

Dalam proses perubahan struktur suatu senyawa, 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).

Dalam penelitian ini, dilakukan sintesis antara piroksikam dan 4-klorobenzoil klorida dengan menggunakan metode *Schotten-Baumann* untuk menghasilkan senyawa *O*-(4-klorobenzoil)piroksikam (gambar 1.1.). Menurut Hansch, penambahan benzen dan gugus kloro dapat meningkatkan sifat lipofilik, sifat elektronik dan sifat sterik senyawa, dan gugus kloro sebagai penarik elektron dapat mempengaruhi sifat elektronik senyawa, dan perubahan sifat fisika kimia tersebut akan berpengaruh pada aktivitas biologisnya. Bila dihitung secara teoritis dengan menggunakan program komputer (*Chem BioDraw Ultra 11.0*) didapatkan nilai lipofilitas (log P) senyawa induk piroksikam sebesar 0,29 dan nilai sterik (M_R) sebesar 84,76 cm^3/mol sedangkan senyawa yang disintesis (*O*-(4-klorobenzoil)piroksikam) mempunyai nilai lipofilitas (log P) sebesar 2,98 dan nilai sterik (M_R) sebesar 118,85 serta nilai elektronik (δ_{Cl}) sebesar 0,23. Dengan penambahan gugus 4-klorobenzoil yang mempunyai nilai lipofilik, elektronik dan sterik yang besar, diharapkan ikatan obat dengan reseptor menjadi lebih kuat, dan penembusan obat ke dalam membran menjadi lebih

mudah, dan diharapkan pula dapat menghasilkan efek analgesik yang lebih tinggi dibanding piroksikam.



Piroksikam

O-(4-klorobenzoil)Piroksikam

Gambar 1.1 Struktur molekul Piroksikam dan O-(4-klorobenzoil)piroksikam

Pada senyawa hasil sintesis dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian (dengan menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan penentuan titik leleh), dan uji identifikasi struktur (dengan spektrofotometer infra merah (IR) dan spektrofotometer resonansi magnetik inti ($^1\text{H-NMR}$)).

Untuk membuktikan aktivitas analgesik suatu senyawa hasil sintesis maka dilakukan metode pengujian, antara lain metode stimulasi panas (*hot plate*), metode stimulasi tekanan, metode stimulasi elektrik, dan metode stimulasi kimiawi (*writhing test*) (Domer, 1971). Pada penelitian ini, uji aktivitas analgesik yang digunakan adalah metode stimulasi kimiawi (*writhing test*), yaitu geliatan mencit sebagai respon konstiksi abdominal setelah pemberian induksi nyeri. Metode ini dipilih karena merupakan metode yang sederhana, sensitif dan cocok untuk analgesik non narkotik (Turner & Hebborn, 1971; Vogel, 2002). Hewan coba yang digunakan

adalah mencit jantan (*Mus musculus*) karena harganya murah, mudah didapat dan sering digunakan dalam penelitian, sedangkan induksi nyeri yang digunakan adalah asam asetat 0,60% karena harganya murah, relatif mudah didapat dan dapat memberikan hasil yang akurat (Domer, 1971).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka permasalahan dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *O*-(4-klorobenzoil)piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-klorobenzoil klorida?
2. Apakah senyawa *O*-(4-klorobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) dan bagaimana aktivitasnya bila dibandingkan dengan piroksikam?

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mendapatkan senyawa *O*-(4-klorobenzoil)piroksikam dari reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-klorobenzoil klorida.
2. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa *O*-(4-klorobenzoil)piroksikam pada mencit (*Mus musculus*) dan membandingkannya dengan aktivitas piroksikam.

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

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

Dari hasil penelitian ini, diharapkan senyawa baru *O*-(4-klorobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan piroksikam, yang nantinya dapat dijadikan sebagai calon obat analgesik baru setelah melalui uji-uji lebih lanjut, seperti uji stabilitas, uji praklinik lain dan uji klinik.