

BAB 1 PENDAHULUAN

Kemajuan penelitian beberapa tahun terakhir dalam bidang farmasi maupun kedokteran telah banyak menghasilkan obat baru dengan efek terapi yang lebih baik dan efek samping yang minimal. Penelitian yang dilakukan adalah peningkatan aktivitas suatu senyawa dengan cara modifikasi struktur molekul. Dasar modifikasi struktur molekul adalah mengembangkan struktur senyawa induk yang telah diketahui aktivitas biologisnya, sehingga didapatkan suatu senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik, dan efek toksik yang lebih rendah (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Analgesik adalah kelompok obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Berdasarkan mekanisme kerjanya, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit atau nyeri berat sedangkan analgesik non narkotik digunakan untuk mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang, untuk menurunkan suhu badan pada keadaan demam, dan sebagai anti radang untuk pengobatan reumatik (Siswandono dan Soekardjo, 2000; Wilmana, 2007).

Piroksikam adalah salah satu obat golongan NSAIDs (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*), yang merupakan golongan asam enolat dari derivat oksikam, yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi. Walaupun demikian, piroksikam juga mempunyai beberapa efek samping yaitu, gangguan saluran cerna, termasuk tukak lambung (efek samping yang paling sering terjadi), pusing, nyeri kepala, memperpanjang waktu perdarahan, eritema kulit dan edema. Piroksikam tidak dianjurkan

pada penderita tukak lambung dan penderita yang sedang minum antikoagulan (Martindale, 1982). Pada penelitian ini digunakan piroksikam sebagai senyawa induk untuk dikembangkan lebih lanjut dalam usaha meminimalkan efek samping dan meningkatkan aktivitas analgesiknya.

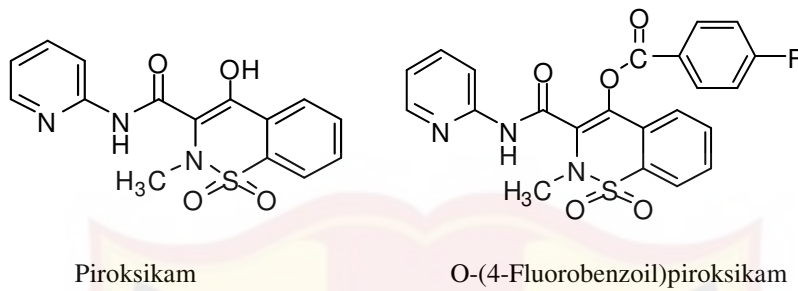
Peningkatan aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat fisika kimia yang dikelompokkan menjadi tiga yaitu sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran, sifat elektronik terutama berpengaruh pada proses interaksi obat-reseptor dan juga mempengaruhi penembusan membran, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian dan kekuatan interaksi obat reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Modifikasi molekul bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas lebih tinggi, masa kerja lebih panjang, tingkat kenyamanan lebih besar, toksisitas atau efek samping lebih rendah, lebih selektif, lebih stabil dan lebih ekonomis (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Pada penelitian ini dilakukan sintesis antara piroksikam dan 4-fluorobenzoil klorida dengan menggunakan metode *Schotten-Baumann* untuk menghasilkan senyawa O-(4-fluorobenzoil) piroksikam. Dengan penambahan gugus benzen dan fluoro senyawa tersebut diharapkan memiliki sifat lipofilik, elektronik dan sterik yang lebih besar. Dengan sifat lipofilik (Log P) yang meningkat maka semakin mudah suatu senyawa menembus membran biologis dan diharapkan aktivitas biologisnya juga lebih tinggi. Penambahan gugus fluoro yang bersifat penarik elektron dapat mengubah sifat elektronik senyawa yang diharapkan dapat memperkuat ikatan obat reseptor, sehingga dapat meningkatkan aktivitas biologisnya (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Piroksikam secara teoritis dihitung menggunakan program komputer *Chem Office* mempunyai nilai Log P = 0,29, dan MW = 331,35 sedangkan

O-(4-fluorobenzoil)piroksikam mempunyai nilai Log P = 2,57, σ F= 0,06 dan MW = 453,44.



Gambar 1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(4-fluorobenzoil)piroksikam (FI IV, 1995).

Senyawa hasil sintesis dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian senyawa dengan uji titik leleh dan kromatografi lapis tipis. Uji identifikasi struktur hasil sintesis dengan spektrofotometer UV, spektrometer inframerah (IR), dan spektrometer resonansi magnetik inti ($^1\text{H-NMR}$). Sedangkan untuk pengujian aktivitas analgesik, digunakan beberapa metode yaitu metode kimia (hewan coba diberi bahan penginduksi nyeri seperti asam asetat, fenilkuinon, bradikinin), metode panas (dengan cara pemanasan di *hot plate*), metode elektrik dengan stimulasi listrik, metode mekanik (Vogel, 2002).

Pada penelitian ini, pengujian aktivitas analgesik yang digunakan adalah metode stimulasi kimiawi (*writhing test*) pada hewan coba, dengan menghambat nyeri akibat rangsangan senyawa kimia. Alasan penggunaan metode ini adalah sensitif, murah, dan *reproducibel*. Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus musculus*) jantan, dengan berat 20-35 gram dan umur 2-3 bulan. Mencit jantan digunakan karena tidak dipengaruhi oleh siklus estrus sehingga homogenitasnya akan lebih terjamin. Larutan

penginduksi nyeri yang digunakan adalah asam asetat 0,6%. Asam asetat dipilih sebagai penginduksi nyeri karena harganya murah, namun dapat memberikan hasil yang akurat, sedangkan pembanding digunakan piroksikam yang merupakan senyawa awal dan hingga kini masih digunakan sebagai obat analgesik.

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

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

Berdasarkan rumusan masalah di atas didapatkan tujuan penelitian :

1. Memperoleh senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam dari reaksi asilasi antara piroksikam dengan 4-fluorobenzoil klorida.
2. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam terhadap mencit (*Mus musculus*) dan membandingkan aktivitas analgesiknya dengan piroksikam.

Hipotesis penelitian adalah

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

Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat diperoleh senyawa baru hasil sintesis dari piroksikam dan 4-fluorobenzoil klorida yaitu O-(4-fluorobenzoil)piroksikam dan dapat memberikan informasi mengenai data dari aktivitas analgesik senyawa O-(4-fluorobenzoil)piroksikam, sehingga

dapat digunakan lebih lanjut untuk pengembangan senyawa turunan piroksikam dengan aktivitas analgesik yang lebih besar dan keamanan yang lebih baik.

