

BAB 1

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu dan teknologi serta peningkatan kesadaran masyarakat akan kesehatan pribadinya memacu pengembangan penggunaan obat secara mandiri. Hampir seluruh anggota masyarakat pernah mengobati diri sendiri sebelum mengunjungi puskesmas atau dokter. Ketersediaan obat bebas di berbagai toko obat atau apotek serta di kedai-kedai bahkan kios rokok juga memacu perkembangan tersebut. Hal ini juga didukung dengan pemasaran obat lewat media cetak dan elektronik yang gencar dengan janji hadiah yang besar.

Obat yang sering digunakan secara mandiri adalah obat-obat yang digunakan untuk penyakit umum antara lain obat sakit kepala dan penahan nyeri atau yang lazim disebut sebagai analgetika. Jamal (1987) menunjukkan bahwa di Indonesia, analgetika merupakan obat yang paling banyak disediakan di rumah tangga untuk pengobatan sendiri yaitu sebanyak 52,1% dalam bentuk obat modern atau 7,4% dalam bentuk obat tradisional. Salah satu contoh obat populer analgetika yang sering digunakan untuk pengobatan sendiri di rumah adalah asam asetilsalisilat. Asam asetilsalisilat memiliki stabilitas yang rendah sehingga mudah terurai menjadi asam salisilat dan asam asetat yang dapat berakibat buruk pada pasien dengan riwayat tukak lambung karena dapat menimbulkan nyeri epigastrium yang berat, mual, muntah-muntah, pusing, keringat dingin dan bahkan dapat menimbulkan pendarahan lambung (Brogden, 1998). Dalam beberapa kasus, dikaitkan dengan *Reye's syndrome* yaitu suatu keadaan metabolik yang menyebabkan kerusakan otak dan gagal hati (Gunawan dkk., 2007).

Beberapa penelitian telah dilakukan sebelumnya untuk menghasilkan turunan benzoilsalisilat yang cukup potensial sebagai obat analgetik. Soekardjo dkk. (2009) telah melakukan sintesis dan studi penentuan hubungan kuantitatif 14 macam struktur turunan benzoilsalisilat dengan aktivitas analgesik pada mencit. Dari hasil penelitian tersebut diketahui bahwa asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat, asam O-(4-metilklorobenzoil)salisilat dan asam O-(3-klorobenzoil)salisilat adalah tiga turunan senyawa benzoilsalisilat yang memiliki aktivitas analgesik yang paling besar dibandingkan dengan turunan yang lain bila ditinjau dari dosis yang memberikan efek hambatan nyeri sebesar 50% (*Effect Dose*₅₀, ED₅₀). Semakin rendah nilai ED₅₀, semakin tinggi aktivitas analgesiknya. Bila dibandingkan dengan nilai ED₅₀ senyawa pembandingnya yaitu asam asetilsalisilat (ED₅₀ = 32) yang banyak digunakan sebagai turunan asam salisilat secara peroral, maka asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat masih memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar (Pratiwi, 2009).

Dari hasil penelitian tersebut dihitung hubungan kuantitatif struktur aktivitas dan diperoleh persamaan berikut :

$$\log A = \log 1/ED_{50} = a\pi^2 + b\pi + c\sigma_{mp} + dEs$$

$$\log 1/ED_{50} = 0.325(\pm 0.088)\pi - 0.236(\pm 0.045)\pi^2 - 0.263\sigma_{mp}(\pm 0.109) - 0.081(\pm 0.040)Es - 1.360(\pm 0.039)$$

$$(n = 13, r = 0.901, F = 8.600, S = 0.082 \dots \dots \dots (1))$$

dimana ED₅₀ : dosis dengan 50% aktivitas
 π : sifat hidrofobik gugus/atom
 σ : parameter elektronik posisi gugus/atom
 Es : parameter sterik gugus/atom

Berdasarkan data hasil pengamatan hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas tersebut dapat disimpulkan bahwa sifat lipofilik (π) paling besar menentukan aktivitas, diikuti sifat elektronik (σ) dan yang terkecil adalah

sifat sterik (Es). Dalam hal ini, senyawa yang makin lipofil akan makin mudah menembus membran dan meningkatkan aktivitas analgesiknya. Disisi lain sifat elektronik semakin kecil menunjukkan kemampuan senyawa mendorong elektron, akan makin meningkatkan aktivitas analgesik. Sifat sterik juga mempengaruhi aktivitas analgesik walaupun pengaruhnya sangat kecil.

Sejalan dengan *twelve principles of green chemistry* yang bertujuan untuk mengurangi tahapan dalam sintesis, maka pada penelitian ini dilakukan pemodelan interaksi turunan potensial asam benzoilsalisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase – 2. Pemodelan interaksi turunan potensial asam benzoilsalisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase – 2 dilakukan pada 14 macam turunan benzoilsalisilat yang telah disintesis, 46 macam turunan benzoilsalisilat yang belum disintesis dan 9 macam senyawa pembanding analgesik yang umum digunakan di pasaran. Diharapkan pemodelan ini dapat memprediksikan interaksi yang terjadi antara turunan asam benzoilsalisilat dan reseptor enzim siklooksigenase – 2 dengan meninjau parameter energi interaksi dan interaksi kimia yang terjadi.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai senyawa yang diprediksikan cukup potensial untuk disintesis oleh peneliti selanjutnya sehingga dapat mengurangi jumlah senyawa yang disintesis dan dapat membantu pengembangan obat analgetika dengan aktivitas yang lebih baik.