

BAB 1

PENDAHULUAN

Berbagai penemuan baru dalam bidang obat dewasa ini cukup mendapat perhatian khusus di masyarakat. Seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, obat-obat yang beredar mengalami perkembangan pesat, salah satunya adalah obat analgesik yang digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri. Nyeri merupakan gejala penyakit atau kerusakan yang timbul akibat rangsangan mekanik, termal, kimia, atau listrik. Rangsangan tersebut dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri seperti histamin, asetilkolin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin (Mutschler, 1991).

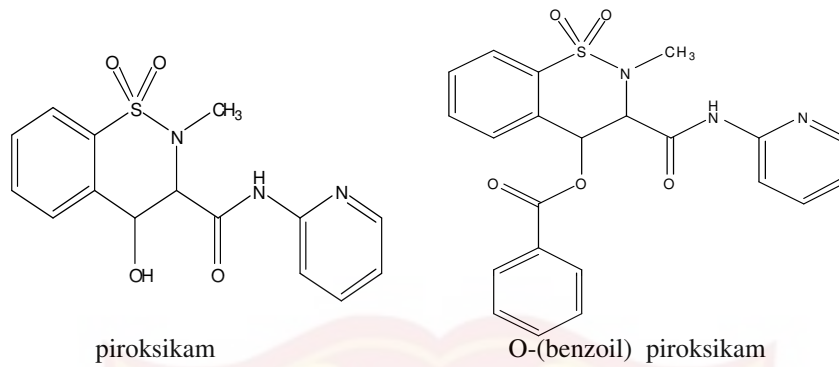
Analgesik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik dapat meringankan atau menekan rasa nyeri. Berdasarkan potensi dan mekanisme kerja pada tingkat molekul, analgesik dibedakan menjadi dua yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik dapat mengurangi rasa nyeri sedang sampai kuat, sedangkan analgesik non narkotik mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang (Purwanto & Susilowati, 2000; Hite, 1995).

Piroksikam adalah obat anti inflamasi non steroid (AINS) derivat oksikam. Turunan ini termasuk golongan asam enolat yang mempunyai aktivitas anti inflamasi dan analgesik, dengan gugus 4-hidroksi-1,2-benzotiazin karboksamida. Piroksikam digunakan untuk pengobatan rematik, artritis, gout akut, spondilitis ankilosa serta menghilangkan nyeri. Mekanisme Piroksikam sebagai AINS melalui inhibisi enzim siklooksigenase (Hamor, 1989 & Berne, 1995). Sifat kimia fisika yang berperan penting dalam mempengaruhi aktivitas biologis suatu senyawa adalah sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi

kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis. Sifat sterik adalah keserasian dan interaksi obat dengan reseptor. Perubahan sifat kimia tersebut dapat mempengaruhi aktivitas biologisnya. Elektronik mempengaruhi proses interaksi obat-reseptor dan penembusan membran. Sifat sterik merupakan keserasian dan interaksi obat dengan reseptor, perubahan tersebut dapat mempengaruhi aktivitas biologisnya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi struktur piroksikam menjadi O-(benzoil)piroksikam dengan mereaksikan gugus hidroksi pada piroksikam dengan benzoil klorida, melalui reaksi asilasi. Gugus hidroksi yang bersifat nukleofilik akan menyerang atom C=O benzoil klorida yang bermuatan positif. Penambahan gugus benzoil pada struktur piroksikam akan mempengaruhi sifat lipofilik, elektronik, dan sterik senyawa. Secara teoritis, dengan menggunakan program komputer *Chem Office*, didapatkan nilai lipofilitas ($\log P$) senyawa induk piroksikam adalah 0,52 dan MR 83,68 cm^3/mol sedangkan senyawa yang disintesis (O-(benzoil)piroksikam) mempunyai nilai lipofilitas ($\log P$) 2,65 nilai elektronik (σ_{Cl}) 0,27 dan nilai sterik (M_{R}) sebesar 113,16 cm^3/mol (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Dengan penambahan gugus O-benzoil yang mempunyai nilai lipofilik, elektronik, sterik yang lebih besar diharapkan ikatan obat dengan reseptor menjadi lebih kuat, dan penembusan obat ke dalam membran menjadi lebih mudah, sehingga diharapkan pula dapat meningkatkan aktivitasnya.



Gambar 1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(benzoil) piroksikam (Merck Index, 2001).

Pada senyawa hasil sintesis O-(benzoil)piroksikam dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian senyawa dengan penentuan titik leleh dan kromatografi lapis tipis (KLT), uji identifikasi struktur dengan spektrofotometer infra merah (IR), dan spektrometer resonansi magnetik inti ($^1\text{H-NMR}$).

Untuk membuktikan aktivitas analgesik senyawa hasil sintesis ini diperlukan pengujian-pengujian. Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk pengujian tersebut, 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 respons kontraksi abdominal setelah pemberian bahan kimia penginduksi nyeri. Metode ini dipilih karena merupakan metode yang sederhana, sensitif dan cocok untuk analgesik golongan AINS analgesik non narkotik (Turner & Hebborn, 1971; Vogel, 2002). Bahan kimia untuk penginduksi nyeri yang dapat digunakan antara lain adalah bradikinin, asam asetat, fenilkuinon,

klorobutanol atau triptofan. Pada penelitian ini menggunakan larutan penginduksi nyeri asam asetat 0,6 %. Asam asetat dipilih karena harganya murah, relatif mudah didapat dan dapat memberikan hasil yang akurat. Hewan coba digunakan mencit jantan (*Mus musculus*) karena harga murah, mudah didapat dan sering digunakan dalam penelitian uji aktivitas analgesik (Domer, 1971).

Berdasarkan uraian latar belakang penelitian, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut: apakah senyawa O-(benzoil)piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan O-benzoil klorida, dan berapa persentase hasilnya? dan bagaimana aktivitas analgesik senyawa O-(benzoil)piroksikam terhadap mencit (*Mus musculus*) bila dibandingkan dengan piroksikam?

Dari rumusan masalah diatas, yang menjadi tujuan penelitian adalah memperoleh senyawa O-(benzoil)piroksikam dari reaksi asilasi antara piroksikam dengan benzoil klorida, dan mengetahui aktivitas analgesik senyawa O-(benzoil)piroksikam terhadap mencit (*Mus musculus*), dan membandingkannya dengan aktivitas piroksikam.

Hipotesis dari penelitian ini adalah: Senyawa O-(benzoil) piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan O- benzoil klorida, dan senyawa O-(benzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) lebih besar dibanding piroksikam.

Manfaat penelitian ini adalah memperoleh senyawa baru O-(benzoil) piroksikam yang mempunyai aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dengan piroksikam yang kemudian dapat dikembangkan lebih lanjut melalui uji pra klinik dan klinik, sehingga dapat dijadikan sebagai calon obat analgesik.