

BAB 1 PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang begitu pesat memberikan dampak terhadap peradaban manusia. Kemajuan di setiap aspek kehidupan menuntut manusia untuk dapat beradaptasi dengan perkembangan tersebut. Dalam bidang kefarmasian, penemuan obat-obatan yang ideal terus berlanjut seiring dengan hadirnya berbagai macam penyakit. Pada umumnya, berbagai penyakit menyebabkan rasa nyeri dan hal ini pula yang sering dikeluhkan seseorang ketika merasa sakit. Kemampuan untuk mendiagnosis penyakit pun tergantung pada sifat dari nyeri. Hal ini terkait bagaimana nyeri dapat menyebar dari tempat atau sumber sakit dan pada akhirnya dapat diketahui penyebab dari rasa ketidaknyamanan itu sendiri.

Nyeri merupakan perasaan sensori dan emosional yang berhubungan dengan adanya kerusakan jaringan. Sebagai perasaan yang subyektif, ambang toleransi nyeri berbeda-beda bagi setiap orang. Adapun batas nyeri untuk suhu tubuh adalah konstan, yaitu pada kisaran 44-45⁰C. Meskipun dirasakan sebagai sesuatu yang tidak menyenangkan, nyeri berperan sebagai mekanisme protektif bagi tubuh, yakni menjadi tanda atau gejala dari suatu penyakit. Nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanis, fisis atau kimiawi sehingga timbul kerusakan jaringan. Rangsangan-rangsangan inilah yang memicu pelepasan zat-zat tertentu yang dikenal sebagai mediator nyeri (Mutschler, 1991).

Mediator nyeri atau *autocoida* terdiri dari histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin. Yang terpenting di sini adalah bradikinin dan prostaglandin sebagai mediator nyeri yang paling kuat (Mutschler, 1991). Keberadaan zat-zat ini mengaktivasi reseptor nyeri dan

mengakibatkan reaksi radang yang ditandai dengan adanya kalor (panas), rubor (kemerahan), tumor (bengkak), dolor (nyeri) dan *functio laesa* (gangguan fungsi). Oleh karena itu, untuk menghalau serta menekan rasa nyeri digunakan kelompok obat analgesik (Mutschler, 1991).

Analgesik adalah zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalangi rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Berdasarkan kerja farmakologinya, analgesik dibagi dalam dua golongan, yakni analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik bekerja secara sentral terhadap sistem saraf pusat (SSP) yang khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat seperti pada kanker. Analgesik non narkotik bekerja secara perifer dan aktivitas analgesiknya lemah. Golongan analgesik ini juga memiliki sifat antipiretik, antiinflamasi dan antireumatik. Sebagian besar spektrum kerjanya mirip meskipun strukturnya berbeda. Selain itu pula tidak mempunyai sifat sedatif ataupun psikotropik sehingga tidak menimbulkan ketergantungan. Hal inilah yang menjadi alasan mengapa analgesik non narkotik sering digunakan untuk pengobatan nyeri (Mutschler, 1991). Dari beberapa macam obat analgesik ini, piroksikam merupakan salah satu pilihannya.

Piroksikam sering digunakan karena khasiatnya sebagai analgesik, antipiretik dan antiradang kuat. Derivat oksikam ini umum diindikasikan untuk penyakit inflamasi sendi seperti *arthritis rheumatoid* dan *osteoarthritis*. Waktu paruh yang panjang (50-60 jam) memungkinkan obat ini diberikan satu kali sehari. Efek samping yang sering terjadi yaitu gangguan saluran cerna seperti tukak lambung. Studi epidemiologis menyatakan bahwa resiko peningkatan insiden ulkus peptikum dan pendarahan akibat dosis yang terlampau tinggi 9,5 kali lebih besar dibandingkan dengan analgesik non narkotik lainnya (Katzung, 2002).

Dewasa ini, upaya pengembangan obat untuk menghasilkan obat ideal terus dilakukan. Keidealan suatu obat dapat dinilai dari efek terapeutik dan efek sampingnya. Obat yang ideal memiliki efek terapi optimum dengan sedikit atau bahkan tidak menimbulkan efek samping yang merugikan pada saat penggunaannya. Untuk mendapatkan obat baru yang ideal sesuai dengan aktivitas yang dikehendaki, dilakukan metode modifikasi molekul dengan tujuan meningkatkan aktivitas dan selektivitas obat, menurunkan toksisitas atau efek samping, memperpanjang masa kerja obat, meningkatkan kestabilan, kenyamanan penggunaan dan aspek ekonomis obat. Salah satu cara dari metode ini adalah modifikasi molekul obat yang telah diketahui aktivitasnya. Dasar modifikasi molekul yaitu mengembangkan struktur senyawa induk yang telah diketahui aktivitas biologisnya, kemudian disintesis dan diuji aktivitas dari homolog atau analognya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Sifat fisika kimia berpengaruh besar terhadap aktivitas suatu senyawa pada setiap proses perubahan struktur. Sifat tersebut meliputi lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik berhubungan dengan kemampuan senyawa dalam penembusan membran biologis, sifat elektronik berhubungan dengan proses interaksi obat-reseptor juga kemampuan penembusan membran. Sedangkan keserasian dan kekuatan interaksi dari obat-reseptor ditentukan oleh sifat sterik (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Berdasarkan penelitian terdahulu, telah dilakukan sintesis terhadap beberapa macam obat analgesik, seperti parasetamol dan asam salisilat. Pada umumnya, hasil menunjukkan bahwa turunan dari senyawa tersebut memiliki aktivitas yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa induknya. Sebagai salah satu obat analgesik, piroksikam mempunyai aktivitas antireumatik yang cukup lama sehingga ada kemungkinan pemberian satu kali sehari (Mutschler, 1991). Selain itu, resiko terjadinya

Terhadap senyawa hasil sintesis dilakukan beberapa uji, antara lain organoleptis, uji kemurnian dengan penentuan titik leleh menggunakan *melting point apparatus* dan secara KLT (Kromatografi Lapis Tipis), serta identifikasi struktur dengan spektrofotometer ultraviolet (UV), spektrofotometer inframerah (IR), dan spektrometer resonansi magnetik inti ($^1\text{H-NMR}$). Hasil uji dibandingkan dengan senyawa penuntun.

Upaya pengembangan senyawa obat di atas sebagai calon obat analgesik baru dilakukan melalui uji aktivitas analgesiknya. Efek analgesik dapat diketahui dengan menggunakan hewan coba mencit berdasarkan metode pengujian secara panas, elektrik, mekanik, dan kimiawi. Pada penelitian ini, uji aktivitas analgesik dilakukan dengan metode penghambatan nyeri (*writhing test*). Mencit diinduksi dengan senyawa kimia asam asetat 0,6 %. Potensi aktivitas analgesik obat dinilai berdasarkan kemampuan penghambatan nyeri yang teramati dari jumlah geliatan mencit akibat stimuli injeksi asam asetat secara intraperitoneal dan membandingkannya dengan piroksikam (Diyah *et al.*, 2002). Sebagai hewan coba digunakan mencit (*Mus musculus*) karena memiliki beberapa keuntungan, yaitu lebih ekonomis, ukuran kecil dan dasar fisiologisnya dekat dengan manusia. Mencit yang digunakan adalah mencit jantan dengan umur 2 - 3 bulan, dan berat 20 - 35 gram.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Apakah senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dan 4-nitrobenzoil klorida?
2. Apakah senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan dengan piroksikam?

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Memperoleh senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam dari reaksi asilasi antara piroksikam dan 4-nitrobenzoil klorida.

2. Mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa O-(4-nitrobenzoil)piroksikam pada mencit (*Mus musculus*) kemudian dibandingkan potensi analgesiknya dengan piroksikam.

Hipotesis penelitian ini adalah:

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

Manfaat dari penelitian ini yaitu diharapkan senyawa baru O-(4-nitrobenzoil)piroksikam mempunyai aktivitas analgesik lebih besar dibanding piroksikam, dan dapat dijadikan sebagai calon obat analgesik baru setelah melalui pengujian lebih lanjut, seperti uji stabilitas, uji praklinik dan uji klinik.

