

BAB 1

PENDAHULUAN

Nyeri adalah suatu mekanisme proteksi bagi tubuh yang timbul apabila jaringan mengalami kerusakan. Rasa nyeri sering disertai oleh respon emosional dan ambang toleransi nyeri berbeda-beda bagi setiap orang (Guyton, 1997).

Nyeri dapat disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi, termal dan listrik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, seperti histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (Mutschler, 1991).

Nyeri dapat dihambat oleh zat-zat yang dapat mengurangi atau menekan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran atau obat penghalang nyeri (Mutschler, 1991).

Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekul, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan non narkotik. Analgesik narkotik digunakan untuk nyeri sedang sampai berat, sedangkan analgesik non narkotik digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Analgesik non narkotik dibagi menjadi dua kelompok yaitu analgesik-antipiretik dan obat anti inflamasi non steroid (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs = NSAIDs). Analgesik non narkotik sebagai antipiretik berfungsi untuk meningkatkan eliminasi panas pada penderita dengan suhu badan tinggi, sedangkan analgesik non narkotik sebagai antiradang berfungsi untuk mengurangi peradangan (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Obat antiinflamasi non steroid (NSAIDs) dibagi menjadi tujuh kelompok, salah satu di antaranya adalah turunan oksikam. Salah satu dari

turunan oksikam adalah piroksikam (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Piroksikam mempunyai aktivitas analgesik, antirematik dan antiradang kuat. Piroksikam mempunyai masa kerja yang panjang, sehingga memungkinkan pemberian dosis satu kali per hari, tetapi di samping keuntungan tersebut, piroksikam juga mempunyai efek samping yaitu dapat menyebabkan iritasi saluran cerna yang cukup besar (Mutschler, 1991; Siswandono dan Soekardjo, 2000). Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai inhibitor non selektif siklooksigenase (COX), maka merupakan suatu tantangan sebagai seorang farmasis untuk mengembangkan piroksikam menjadi senyawa obat penghilang rasa sakit (analgesik) yang optimal dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Untuk pengembangan senyawa obat baru diperlukan HKSA yaitu suatu hubungan kuantitatif yang menjelaskan suatu struktur kimia dapat memberikan sumbangan aktivitas terhadap struktur induknya, sehingga dengan penambahan tersebut, akan didapat suatu senyawa yang mempunyai aktivitas yang tinggi dan memberikan efek terapi yang maksimal (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

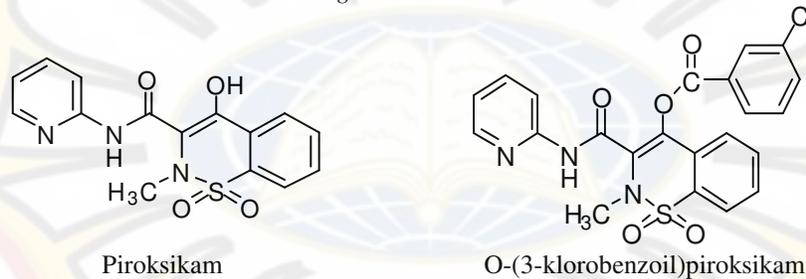
Untuk mendapatkan senyawa obat baru turunan piroksikam, dalam penelitian ini dilakukan sintesis turunan piroksikam, yaitu O-(3-klorobenzoil)piroksikam. Sintesis O-(3-klorobenzoil)piroksikam dilakukan dengan metode reaksi asilasi antara piroksikam dengan 3-klorobenzoil klorida berdasarkan reaksi *Schotten Baumann*. Sebagai gugus asil adalah 3-klorobenzoil klorida yang akan bereaksi dengan gugus OH pada piroksikam dan sebagai katalis digunakan basa piridin. Selain sebagai katalis piridin juga dapat mengikat HCL yang terbentuk selama reaksi.

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).

Pada penelitian ini, penambahan gugus benzen dan kloro pada 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 kloro 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 *Molecular weight* = 331.35, sedangkan O-(3-klorobenzoil)piroksikam mempunyai nilai Log P = 2.98 ; σ_{Cl} = 0.37 dan *Molecular weight* = 469.90.



Piroksikam

O-(3-klorobenzoil)piroksikam

Gambar 1.1. Struktur molekul piroksikam dan O-(3-klorobenzoil)piroksikam (FI IV, 1995)

Senyawa hasil sintesis kemudian dilakukan uji organoleptis yang meliputi bentuk, bau dan warna; uji kemurnian dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dan penentuan titik lebur. Identifikasi struktur dilakukan

dengan Spektrofotometer Ultraviolet (UV), Spektrofotometer Inframerah (IR) dan Resonansi Magnet Inti ($^1\text{H-NMR}$). Sebagai pembanding digunakan material awal yaitu piroksikam.

Dalam rangka pengembangan senyawa O-(3-klorobenzoil)piroksikam sebagai calon obat baru kelompok NSAIDs, perlu dilakukan uji aktivitas analgesik senyawa hasil sintesis. Uji aktivitas analgesik dilakukan dengan metode penghambatan nyeri akibat rangsangan senyawa kimia, yaitu asam asetat pada hewan coba mencit putih (*Mus musculus*). Metode ini dipilih karena senyawa kimia yang akan diuji diasumsikan memiliki efek analgesik, yang mana nyeri terjadi akibat induksi kimiawi berhubungan dengan faktor inflamasi. Respon nyeri yang tampak akibat rangsangan kimia ini adalah menggeliatnya mencit setelah pemberian senyawa penginduksi nyeri (asam asetat), metode ini disebut *writhing test* (Vogel, 2002). Potensi analgesik obat ini dinilai berdasarkan kemampuannya menghambat timbulnya respon nyeri, yang mana frekuensi geliat dari kelompok dosis akan dibandingkan dengan geliat kelompok pembanding dan kelompok kontrol.

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Apakah senyawa O-(3-klorobenzoil)piroksikam dapat disintesis melalui reaksi asilasi antara piroksikam dengan 3-klorobenzoil klorida?
2. Apakah senyawa O-(3-klorobenzoil)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-(3-klorobenzoil)piroksikam dari reaksi asilasi antara piroksikam dengan 3-klorobenzoil klorida.
2. Mengetahui aktivitas analgesik senyawa O-(3-klorobenzoil piroksikam terhadap mencit (*Mus musculus*) dan membandingkan aktivitas

analgesiknya dengan piroksikam.

Hipotesis penelitian adalah

1. Senyawa O-(3-klorobenzoil)piroksikam dapat disintesis dengan mereaksikan piroksikam dengan 3-klorobenzoil klorida melalui reaksi asilasi.
2. Senyawa O-(3-klorobenzoil)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 3-klorobenzoil klorida yaitu O-(3-klorobenzoil)piroksikam dan dapat memberikan informasi mengenai data dari aktivitas analgesik senyawa O-(3-klorobenzoil)piroksikam, sehingga dapat digunakan lebih lanjut untuk pengembangan senyawa turunan piroksikam dengan aktivitas analgesik yang lebih besar dan juga diharapkan memiliki efek samping yang minimal melalui pengujian lebih lanjut .

