

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Golongan obat yang dapat meredakan atau mengobati rasa nyeri disebut obat analgesik. Obat ini tidak menimbulkan hilangnya kesadaran, hal ini yang membedakan analgesik dengan anestetika umum (Tjay & Rahardja, 2015). Obat ini sering digunakan untuk mengatasi nyeri luka, nyeri otot, nyeri sendi, nyeri telan, sakit kepala, sakit gigi, dan *dismenorrhea* (Bunardi *et al.*, 2021). Analgesik dibagi menjadi beberapa golongan sesuai dengan mekanisme kerja, cara kerja dan efek dari pemberian obat (Arfania *et al.*, 2023). Berdasarkan cara kerjanya analgesik dibedakan menjadi analgesik sentral dan analgesik perifer. Penggunaan kedua golongan obat ini berdasarkan pada skala nyeri (Husna & Dipahayu, 2017).

Terdapat dua jenis obat analgesik yaitu analgesik opioid dan non opioid. Analgesik opioid adalah golongan obat narkotik yang digunakan untuk meredakan nyeri hebat misalnya pada kanker dan fraktur. Analgesik ini disebut sebagai analgesik sentral dan untuk mendapatkannya harus menggunakan resep dokter. Obat analgesik opioid diantaranya fentanil, metadon, kodein, dan lain-lain. Analgesik non opioid atau NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*) bukan obat narkotik dan tidak bekerja di sistem saraf pusat sehingga tidak mempengaruhi tingkat kesadaran dan disebut sebagai analgesik perifer. Selain itu obat analgesik non opioid tidak menyebabkan ketergantungan penggunaan obat. Obat analgesik non opioid diantaranya paracetamol, salisilat, asetosal, ibuprofen, dan lain-lain (Husna & Dipahayu, 2017; Mita & Husni, 2017).

NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*) bekerja dengan cara memblokir aktivitas enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase (COX) dibagi menjadi dua diantaranya COX-1 dan COX-2. Salah satu mediator nyeri yaitu prostaglandin dihasilkan oleh kedua enzim ini. Prostaglandin merupakan suatu mediator nyeri yang terbentuk dari asam arakidonat melalui jalur COX. Hal ini yang menyebabkan timbulnya nyeri, radang dan demam. Pada kondisi nyeri COX-2 terbentuk didalam sel dan kadarnya akan meningkat seiring dengan terjadinya nyeri dan inflamasi (Soekaryo *et al.*, 2017; Tjay & Rahardja, 2015). Oleh karena itu, obat NSAID diberikan untuk menghambat enzim siklooksigenase

dan menurunkan produksi prostaglandin sehingga kondisi nyeri, radang dan demam dapat teratasi (Arfania *et al.*, 2023).

NSAID merupakan golongan analgesik yang sering digunakan oleh sebagian masyarakat dalam mengatasi nyeri. Obat golongan NSAID menjadi pilihan pertama dalam mengatasi nyeri dan inflamasi berdasarkan gejalanya (Hadi *et al.*, 2022). Obat golongan ini memiliki indeks terapi yang luas (Nafisah *et al.*, 2023). Tetapi NSAID memiliki beberapa efek samping diantaranya dapat mempengaruhi sistem pencernaan, ginjal dan kardiovaskular. Penggunaan obat ini dalam jangka lama beresiko tinggi munculnya penyakit penyerta (Puppala & Reddy, 2020).

Lebih dari 30 juta orang di dunia telah menggunakan obat golongan NSAID untuk mengatasi beberapa masalah kesehatan kronis seperti radang sendi, mengurangi peradangan seperti demam, kemerahan dan pembengkakan (Zahra & Carolia, 2017). Di Amerika obat NSAID telah banyak diresepkan untuk mengatasi nyeri punggung bawah yaitu sebesar 69% dari jumlah pasien. Sedangkan di Belanda NSAID telah diresepkan pada pasien sebesar 45% dari seluruh keluhan pasien (Isnena, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sanjaya (2018) Obat golongan NSAID yang sering digunakan di Indonesia yaitu natrium diclofenac (28,7%) untuk mengatasi nyeri sendi pada lansia (Sanjaya *et al.*, 2018). Menurut penelitian yang dilakukan Anggriani (2016) pada pasien dengan osteoarthritis menggunakan obat natrium diclofenac (55,88%) dalam terapinya. Pemberian natrium diclofenac secara oral sering digunakan karena dapat berkumpul dengan baik dalam cairan sinovial sehingga efek terapeutik lebih lama daripada waktu paruh di plasma (Anggriani *et al.*, 2016).

Asam salisilat adalah salah satu contoh obat analgesik. Memiliki sifat mudah menembus jaringan lambung karena bersifat asam lemah dan mudah larut dalam lemak. Tetapi asam salisilat memiliki efek samping pada saluran pencernaan yang lebih tinggi daripada senyawa turunannya yaitu asetosal (Siswandono, 2016). Sehingga asam salisilat banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku sediaan topikal seperti lotion, salep dan bedak (Ulum & Haka, 2020). Tetapi jika asam salisilat digunakan dalam konsentrasi tinggi dapat mengakibatkan iritasi lokal dan peradangan akut (Hadisoebroto & Budiman, 2019).

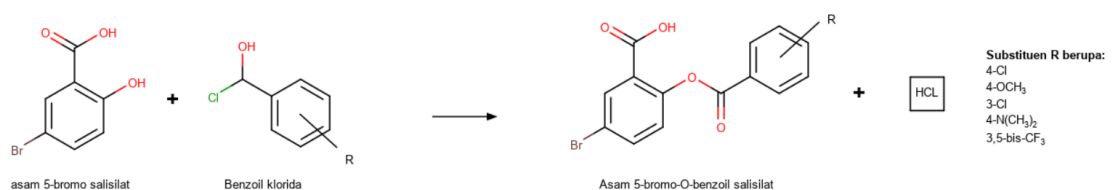
Turunan dari asam salisilat yang sering digunakan yaitu asam asetilsalisilat. Asam salisilat pertama kali ditemukan oleh seorang pendeta bernama Edward Stone. Pada tahun 1897 seorang yang bekerja di perusahaan Bayer Jerman bernama Felix Hoffman mengubah bentuk asetat asam salisilat menjadi senyawa obat yaitu asam salisilat menjadi asam asetilsalisilat atau aspirin yang diekstraksi dari pohon wilow (Jap, 2019).

Asam asetilsalisilat adalah salah satu obat golongan NSAID yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase (COX). Ketika enzim siklooksigenase dihambat jumlah prostaglandin akan menurun sehingga peradangan dapat berkurang dan hilang (Katzung *et al.*, 2019). Asam asetilsalisilat memiliki efek samping gangguan pada saluran pencernaan diantaranya tukak lambung, perdarahan pada saluran cerna atas, dan gangguan pada ginjal. Pada orang yang hipersensitivitas terhadap asam asetilsalisilat akan timbul efek samping pada saluran pernafasan seperti asma (Katzung *et al.*, 2019). Dari efek samping yang ditimbulkan, pengembangan obat dapat dilakukan dengan tujuan mengoptimalkan efek terapeutik dan mengurangi efek samping sehingga obat aman dan nyaman digunakan (Siswandono, 2016).

Asam salisilat telah dikenal sebagai obat analgesik yang memiliki efek terapeutik dan efek samping. Untuk meningkatkan efek terapeutik dan meminimalkan efek samping yang ditimbulkan dikembangkan senyawa baru turunan asam salisilat. Pada penelitian Tamayanti, dkk (2016) telah dilakukan pengujian aktivitas analgesik dengan mensintesis turunan senyawa asam salisilat diantaranya asam 2-(3-klorometil) benzoiloksi benzoat yang diperoleh dari pelarutan asam salisilat dan 3-klorometilbenzoil dengan aseton ditambah piridin. Senyawa berikutnya yaitu asam 2-(4-klorometil) benzoiloksi benzoat juga diperoleh dari pelarutan asam salisilat dan 4-klorometilbenzoil dengan aseton ditambah piridin. Hasil penelitian yang diperoleh menyatakan kedua senyawa tersebut mempunyai nilai log P 3,73 sedangkan log P dari asam asetilsalisilat yaitu 1,21. Dilihat dari nilai tersebut disimpulkan bahwa keduanya memiliki aktivitas analgesik yang lebih poten daripada asam asetilsalisilat karena sifatnya yang lebih lipofil sehingga mudah menembus membran (Tamayanti *et al.*, 2016).

Senyawa baru turunan asam salisilat yang dikembangkan pada penelitian ini yaitu asam 5-bromo salisilat yang akan direaksikan dengan benzoil klorida secara virtual sehingga menghasilkan senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat. Pada struktur asam salisilat terdapat gugus bromo pada posisi 5 menyebabkan peningkatan kelarutan dalam membran sehingga senyawa asam 5-bromo salisilat bersifat lipofilik. Pada inti benzena bromo akan menstabilkan resonansi elektron karena gugus bromo bersifat elektronegatif kuat. Penelitian ini menggunakan senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat karena memiliki struktur mirip dengan asam asetilsalisilat yang telah dikenal sebagai analgesik dan senyawa ini diharapkan memiliki efek analgesik yang lebih baik (Yuliandari, 2015).

Pemilihan substituen atau gugus benzoil klorida yang akan direaksikan dengan senyawa asam 5-bromo salisilat dilakukan dengan pendekatan Topliss. Topliss merupakan metode pengembangan obat melalui modifikasi struktur dengan menentukan suatu senyawa penuntun (*lead compound*) dan pemilihan substituen atau gugus tertentu. Prinsip dari metode Topliss yaitu pemilihan substituen atau gugus berdasarkan perubahan sifat lipofilik, sterik, dan elektronik sehingga diharapkan memiliki hubungan struktur kimia dan aktivitas biologis obat yang dihasilkan lebih baik dari senyawa penuntun (Siswandono, 2016). Substituen atau gugus yang digunakan pada penelitian ini diantaranya 4-klorobenzoil, 4-metoksibenzoil, 3-klorobenzoil, 4-dimetilamino, 3,5-bis-trifluorometil yang merupakan gugus atau substituen tertentu senyawa turunan benzoil klorida.



**Gambar 1. 1** Reaksi senyawa turunan asam 5-bromo salisilat dengan benzoil klorida secara virtual

Saat ini metode *in silico* menjadi pelengkap metode *in vitro* dan *in vivo* dalam proses penemuan obat (Sari *et al.*, 2020). Metode *In silico* merupakan metode yang digunakan dalam proses penemuan obat baru menggunakan bantuan komputer dalam melakukan simulasi dan perhitungan seperti proses menemukan

aktivitas, bentuk dan reaktivitas suatu senyawa yang paling ideal. Metode ini dapat digunakan sebelum melakukan sintesis senyawa secara eksperimental. Waktu penelitian yang dibutuhkan dalam metode ini relatif singkat dan biaya yang dikeluarkan lebih sedikit (La Kilo *et al.*, 2019). *Molecular docking* adalah metode yang digunakan dalam penemuan obat-obatan yang berbasis *In silico*. *Molecular docking* dapat mengidentifikasi senyawa baru dengan memprediksi interaksi antara ligan dan target pada tingkat molekular serta dapat menggambarkan hubungan struktur dan aktivitas senyawa (Pinzi & Rastelli, 2019).

Pada pengembangan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) juga dilakukan prediksi sifat fisika kimia molekul senyawa, profil farmakokinetika, efektivitas serta toksisitas. Profil farmakokinetika menentukan sifat obat dalam absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) (S. Hardjono, 2015). Prediksi ini dilakukan untuk memantau efektivitas suatu senyawa serta keberhasilan terapi. Prediksi ADMET menggunakan *website* pkCSM yang tersedia saat ini dan data yang dihasilkan memiliki ketelitian yang tinggi (Pires *et al.*, 2015). Pengembangan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) diharapkan dapat memberikan efek terapi yang lebih baik sehingga senyawa tersebut layak untuk disintesis dan dapat dijadikan sebagai kandidat obat analgesik baru di masa depan.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) mempunyai prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibanding senyawa induk secara *In silico*?
2. Apakah senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) mempunyai prediksi nilai farmakokinetika yang lebih baik dibanding senyawa induk secara *In silico*?
3. Apakah senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil silisilat (2) mempunyai prediksi nilai toksisitas yang lebih rendah dibanding senyawa induk secara *In silico*?
4. Apakah senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) dapat disintesis dan dilakukan penelitian selanjutnya secara *In vivo* dan *In vitro*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dari senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) dibanding senyawa induk secara *In silico*.
2. Untuk mengetahui prediksi nilai farmakokinetika yang lebih baik dari senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) dibanding senyawa induk secara *In silico*.
3. Untuk mengetahui prediksi nilai toksisitas yang lebih rendah dari senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) dibanding senyawa induk secara *In silico*.
4. Untuk mengetahui senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) dapat disintesis dan dilakukan penelitian selanjutnya secara *In vivo* dan *In vitro*.

### 1.4 Kebaruan Penelitian

Beberapa penelitian telah meneliti terkait pengembangan obat secara sintesis dan uji aktivitas obat dari senyawa asam salisilat (Nursanti, 2022). Menurut penelitian yang telah dilakukan sebelumnya tentang asam salisilat yang memiliki aktivitas analgesik maka penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan senyawa baru dari turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2). Pengembangan senyawa baru penting dilakukan dengan tujuan memperoleh senyawa baru dari turunan asam salisilat yang memiliki aktivitas analgesik dengan suatu metode yaitu *In silico*. Sehingga kebaruan dari penelitian ini adalah pengembangan senyawa baru dari turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) secara *In silico*.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari pengembangan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (2) ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang uji *In silico* pada pengembangan obat. Selain itu hasil penelitian diharapkan menjadi rujukan untuk peneliti selanjutnya dalam mengembangkan obat analgesik baru yang memiliki efek terapeutik optimal dan efek samping minimal.