

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Salah satu masalah kesehatan yang sering dikeluhkan adalah nyeri. Nyeri merupakan bentuk tidak nyaman pada tubuh yang dapat disebabkan oleh banyak hal. Nyeri bisa hanya berupa gejala sebagai penanda adanya gangguan awal sebelum terjadinya peradangan atau gangguan lainnya. Nyeri juga dapat menyebabkan kerusakan di jaringan dan pelepasan zat-zat yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri tersebut seperti histamin, prostaglandin, serotonin, dan bradikinin dikarenakan nyeri merupakan rangsangan mekanis atau kimiawi. Mediator nyeri ini akan merangsang reseptor nyeri yang terdapat di kulit, otot kerangka, jaringan ikat, selaput tulang dan jaringan lain. Dari reseptor rangsangan akan diteruskan melalui saraf sensorik ke sistem saraf pusat (SSP), lalu melewati sumsum tulang belakang ke talamus dan yang terakhir ke pusat nyeri di otak besar sehingga nyeri dapat dirasakan (Tjay & Rahardja, 2007).

Solusi untuk mengatasi rasa nyeri yaitu dengan menggunakan obat analgesik. Analgesik adalah obat yang dapat meredakan rasa nyeri tanpa mengakibatkan hilangnya kesadaran. Obat analgesik yang telah digunakan terdapat berbagai macam jenis. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat analgesik terbagi menjadi analgesik opioid dan analgesik non-opioid. Analgesik opioid bersifat narkotik dan dapat menghilangkan rasa nyeri berat seperti pada patah tulang atau kanker, sedangkan analgesik non-opioid tidak bersifat narkotik dan tidak berpengaruh pada sistem susunan saraf pusat. Analgesik non-opioid disebut juga sebagai obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan yang termasuk obat golongan ini yaitu parasetamol, salisilat dan turunannya (Mita & Husni, 2017).

Asam salisilat merupakan analgesik non-opioid yang digunakan secara luas karena mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Sebagai analgesik digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri, sebagai antipiretik digunakan untuk mengurangi demam, dan sebagai antiinflamasi digunakan untuk mengurangi peradangan. Meskipun terdapat banyak khasiat, asam salisilat juga dapat memberikan efek samping seperti mengiritasi mukosa lambung. Efek samping inilah yang mengakibatkan asam salisilat tidak digunakan per oral karena toksisitasnya yang tinggi.

Maka dari itu, yang biasanya digunakan untuk obat analgesik adalah turunan dari asam salisilat (Siswandono, 2016).

Asam asetilsalisilat atau biasa disebut sebagai asetosal merupakan turunan asam salisilat yang paling banyak digunakan dan merupakan prototip obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) atau *non steroid antiinflammatory drugs* (NSAID). Obat ini akan bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) 1 dan 2 yang berperan mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin sehingga kadar prostaglandin menurun. Penghambatan prostaglandin ini dapat menimbulkan efek yang buruk pada mukosa gastrointestinal. Adanya efek samping tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan obat turunan asam salisilat lainnya agar mendapatkan obat yang lebih efektif dengan aktivitas lebih tinggi dan toksisitas lebih rendah dari asam asetilsalisilat (Siswandono, 2016).

Pengembangan obat pada saat ini dapat dilakukan dengan desain molekul obat menggunakan bantuan komputer atau disebut *Computer Aided Drug Design* (CADD). Desain molekul obat ini memiliki kelebihan yaitu dapat menghemat biaya dan meminimalkan waktu yang dibutuhkan dalam proses penemuan kandidat molekul obat. Terdapat dua jenis desain molekul obat yaitu *Structure-Based Drug Design* (SBDD) dan *Ligand-Based Drug Design* (LBDD). SBDD merupakan desain molekul obat menggunakan struktur 3D dari interaksi target dan ligan yang terikat jika struktur target (reseptor) tersedia, sedangkan LBDD berasal dari kumpulan ligan yang berikatan pada target yang sama (Korebima, 2016).

Desain molekul obat dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan Topliss. Metode ini dengan prinsip dasar pendekatan hubungan struktur dan aktivitas untuk modifikasi molekul struktur senyawa penuntun yang telah diketahui aktivitasnya untuk mengoptimalkan aktivitas biologis dengan lebih efisien. Pendekatan Topliss memperhitungkan peningkatan parameter lipofilik, elektronik, dan sterik sebagai substituen. Sifat lipofilik dapat mempengaruhi kemampuan suatu senyawa dalam penembusan membran biologis, sifat elektronik juga dapat mempengaruhi penembusan membran dan dapat mempengaruhi kekuatan ikatan obat dengan reseptor, serta sifat sterik dapat mempengaruhi keserasian dan kekuatan interaksi obat dengan reseptor (Siswandono, 2016).

Dalam desain molekul obat erat kaitannya dengan ligan dan reseptor. Ligan merupakan molekul organik dan senyawa aktif yang terikat pada asam amino suatu protein, sedangkan reseptor umumnya memiliki ukuran molekul yang besar dan

merupakan molekul tempat terikatnya ligan, contohnya seperti enzim dan protein (Syahputra, 2015). Desain molekul obat dapat menggunakan metode uji *in silico* yang berkaitan dengan uji *in vivo* dan *in vitro* yang digunakan sebagai uji pendahuluan untuk mendapatkan prediksi sebelum dilanjutkan ke uji *in vivo* dan *in vitro* (Ekins *et al.*, 2007).

Metode *in silico* adalah suatu metode yang menggunakan bantuan komputer dengan suatu program tertentu dalam merancang obat. Untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa pada target terpilih dapat dilakukan dengan *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan upaya untuk menyesuaikan ikatan antara ligan sebagai molekul yang kecil ke dalam sel target sebagai molekul protein yang besar (Jensen, 2017). *Molecular docking* menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang diperlukan untuk membentuk suatu ikatan antara ligan dengan target obat. Energi ikatan yang semakin kecil menunjukkan ikatan yang terbentuk semakin stabil, dan ikatan ligan dengan reseptor yang semakin stabil menunjukkan aktivitas yang didapatkan juga semakin besar (Hardjono, 2012).

Turunan 5-trifluorometil asam salisilat yang akan dimodifikasi pada penelitian ini yaitu O-benzoiloksi-5-trifluorometil asam salisilat, O-(4-klorobenzoiloksi)-5-trifluorometil asam salisilat, O-(4-nitrobenzoiloksi)-5-trifluorometil asam salisilat, O-(4-fluorobenzoiloksi)-5-trifluorometil asam salisilat, dan O-(4-metilbenzoiloksi)-5-trifluorometil asam salisilat. Penelitian ini menggunakan metode uji *in silico* untuk memprediksi aktivitas biologis senyawa dan profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET).

Senyawa yang akan diuji dengan *Autodock* memerlukan gambar struktur kimia 2D menggunakan program *Marvin Sketch* 20.19 dan struktur kimia 3D dengan *Avogadro software*. Untuk memprediksi aktivitas biologis senyawa dilakukan *molecular docking* menggunakan *Autodock* 4.2.1. dengan *software* PyRx yang bertujuan untuk uji afinitas senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat dengan target obat yaitu enzim COX-2 dan kode *Protein Data Bank* yaitu 3LN1. Kemudian untuk prediksi ikatan antara senyawa dengan target digunakan *Proteins.plus web server*. Selanjutnya untuk prediksi profil farmakokinetika dan toksisitas menggunakan *pkCSM web server*. Dari hasil tersebut akan didapatkan senyawa yang diprediksi paling potensial untuk dilanjutkan pada tahap berikutnya yaitu sintesis.

1.2. Rumusan Masalah

- 1) Apakah senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico* ?
- 2) Apakah senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi nilai farmakokinetika (ADME) lebih baik dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico* ?
- 3) Apakah senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi nilai toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico* ?
- 4) Apakah senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat layak untuk disintesis dan dilakukan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro* ?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1) Untuk mendapatkan prediksi aktivitas analgesik senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat yang lebih tinggi dari senyawa pembanding secara *in silico*.
- 2) Untuk mendapatkan prediksi nilai farmakokinetika (ADME) senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat lebih baik dari senyawa pembanding secara *in silico*.
- 3) Untuk mendapatkan prediksi nilai toksisitas senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat yang lebih rendah dari senyawa pembanding secara *in silico*.
- 4) Untuk mengetahui senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat layak untuk disintesis dan dilakukan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*.

1.4. Hipotesis Penelitian

- 1) Senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico*.
- 2) Senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi nilai farmakokinetika (ADME) lebih baik dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico*.
- 3) Senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi nilai toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding secara *in silico*.
- 4) Senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat layak untuk disintesis dan dilakukan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro*.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan melalui uji *in silico* senyawa turunan 5-trifluorometil asam salisilat memiliki prediksi aktivitas analgesik yang lebih tinggi dari senyawa pembanding serta memiliki prediksi nilai farmakokinetika (ADME) lebih baik dan prediksi nilai toksisitas lebih rendah dari senyawa pembanding. Sehingga dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian tahap selanjutnya dan dapat digunakan sebagai alternatif obat analgesik baru.

