

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Senyawa analgesik bisa ditemui pada obat-obatan, yang dipakai untuk menekan hingga meredakan rasa nyeri serta meredakan rasa sakit tanpa menghilangkan kesadaran. Obat analgesik atau pereda nyeri ini sering digunakan sehari-hari, untuk meredakan gejala nyeri otot, pusing, sakit gigi, nyeri pada saat haid, terjadi radang sendi, nyeri karena cedera, atau perawatan pasca operasi (Sandi *et al.*, 2019). Analgesik diberikan kepada pasien untuk menghilangkan rasa sakit yang mungkin timbul dari berbagai rangsangan mekanis, kimia, maupun fisik yang melebihi nilai ambang batas tertentu (nilai dari ambang batas nyeri). Penggunaan analgesik menjadi perlu dalam pengobatan karena sangat rendahnya tingkat resistensi manusia terhadap nyeri. Oleh karena itu, penggunaan obat nyeri ini semakin meningkat di bidang medis (Harnis, 2019).

Berdasarkan cara kerja dan penggunaannya dalam skala nyeri, analgesik diklasifikasikan menjadi dua golongan, diantaranya analgesik opioid / narkotik serta analgesik non-opioid / non-narkotik. Analgesik opioid atau narkotik adalah sekelompok obat yang memiliki efek analgesik kuat dan khasiatnya mirip dengan morfin maupun opiate. Golongan obat demikian ini, berfungsi mengurangi hingga meredakan rasa sakit, terutama dalam kondisi patah tulang dan juga kanker (Indra, 2018). Sedangkan golongan analgesik non-opioid termasuk obat yang tidak memiliki sifat adiktif dan tidak mempunyai efek sentral atau kecil kemungkinannya dapat meredakan nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat dan tingkat kesadaran (Mita & Husni, 2017). Pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan senyawa golongan analgesik turunan non-opioid. Contoh senyawa obat golongan analgesik non-opioid ini diantaranya adalah asetaminofen, golongan salisilat (asetosal, *hydroxybenzamide*, juga benorilat), golongan penghambat prostaglandin (NSAID) ibuprofen, derivat-derivat pirazolon (aminofenazon, isoprofil penazon, isopropilaminofenazon), benzamidin, dan lain-lain (Berliana, 2020).

Analgesik NSAID atau OAINS memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin di area peradangan dengan menghambat

kerja enzim siklooksigenase (COX) di perifer. Pelepasan prostaglandin dari jaringan yang rusak memicu reaksi lokal berupa peradangan, yang kemudian dapat menjadi sumber nyeri. Enzim COX-2 berperan dalam mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin H, yang diubah menjadi jenis prostaglandin tertentu yang dikenal sebagai prostaglandin E2. Kehadiran COX-2 dirangsang oleh interleukin 1- β dan TNF α , keduanya terbentuk beberapa jam setelah peradangan terjadi. Salah satu obat yang tergolong dalam golongan analgesik non-opioid diantaranya adalah aspirin, turunan dari asam salisilat (Jan S. Purba, 2022). Penggunaan NSAID ini dapat menunjukkan gejala analgesik dalam waktu yang tidak sebentar dan begitu signifikan manfaatnya dalam pengobatan nyeri yang terus-menerus atau repetitif. Namun, lebih cenderung menimbulkan interaksi dengan obat lain karena NSAID termasuk obat yang paling banyak digunakan. Interaksi ini tidak mempunyai dampak yang signifikan terhadap hasil klinis, namun beberapa mempunyai efek yang serius atau bahkan fatal seperti, antikoagulan oral, glikosida, aritmia, antikonvulsan, dan obat sitotoksik. Telah dibuktikan bahwasannya golongan OAINS lebih baik dibanding analgesik lainnya dalam meredakan nyeri. Hanya saja, probabilitas kemunculan efek sampingnya, juga lebih tinggi. Utamanya di sistem gastrointestinal (Isnena, 2020).

Menurut hasil penelitian yang dilakukan Mehuys dkk (2018), obat analgesik di Amerika yang paling umum digunakan adalah parasetamol (68,6%). Pada penelitian yang dilakukan di Surabaya (Jawa Timur) menunjukkan bahwa obat analgesik yang paling banyak dibeli oleh masyarakat adalah golongan NSAID (67,03%) (Ilmi *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Tasikmalaya pada tahun 2017, menunjukkan bahwasannya antiinflamasi non-steroid yaitu ketorolac (49,5%), asam mefenamat atau *mefenamic acid* (22,5%), asetaminofen (4,5%), menjadi golongan analgesik yang paling banyak dipakai. Sedangkan pada penggunaan analgesik narkotik yaitu tramadol (21,6%), dan kombinasi antara ketorolac dan tramadol (1,8%). Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa penggunaan analgesik paling banyak di masyarakat adalah analgesik golongan non-opioid. (Lestari & Hastuti, 2022).

Asam salisilat termasuk dalam analgesik non-opioid. Senyawa asam salisilat merupakan senyawa aktif beta-hidroksi. Secara klinis, penggunaan asam salisilat

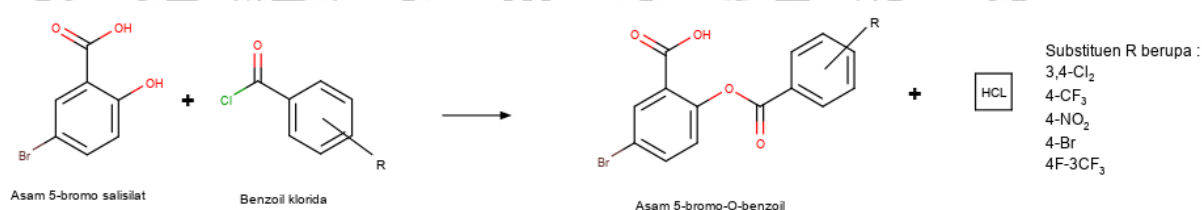
secara peroral berbahaya karena menyebabkan keracunan akut dan kronis. Gejala keracunan akut yang ditimbulkan antara lain seperti mual, muntah, dan aritmia jantung. Gejala keracunan kronis yang ditimbulkan seperti asidosis metabolik dan koma. Hal ini terjadi jika asam salisilat digunakan melalui peroral secara berlebihan dalam waktu yang panjang sekitar kurang lebih 12 jam, terutama pengguna pada anak-anak. Efek samping utama dari asam salisilat adalah dapat mengiritasi lambung (Santoso *et al.*, 2019). Oleh karena itu dilakukan pengembangan obat baru dengan cara memodifikasi struktur kimia dari asam salisilat dan membentuk turunannya. Satu di antara bentuk turunan dari asam salisilat yakni asam asetil salisilat (asetosal). Asetosal atau aspirin digunakan oleh masyarakat umum sebagai analgesik (nyeri ringan), antipiretik, dan anti-inflamasi yang bekerja secara perifer. Penggunaan asetosal lebih aman dibandingkan dengan asam salisilat. Namun, penggunaan aspirin (asam asetil salisilat) pada jumlah yang besar bisa menjadi sebab timbulnya efek samping. Contohnya, mengiritasi lambung, perdarahan, perforasi atau kebocoran lambung, dan terhambatnya aktivitas pada trombosit (Kuntari *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan turunan lain dari asam salisilat untuk mengurangi efek samping dan lebih meningkatkan potensi analgesik. Senyawa yang dipilih sebagai senyawa penuntun adalah asam 5-bromo salisilat. Adanya gugus bromo pada posisi lima dapat meningkatkan kelarutan dalam membran sehingga senyawa bersifat lipofilik dan atom bromo akan menstabilkan resonansi elektron pada inti benzena karena bersifat elektronegatif (Cavallo *et al.*, 2016). Selain itu Faujiyah, 2020 telah berhasil mereaksikan turunan asam salisilat lain dengan metode sintesis, yaitu asam O-(heksanoil)-5-klorosalisilat yang menghasilkan aktivitas dari analgesik yang lebih besar yaitu ED_{50} sebesar 163,92 mg/kgBB dan $Clog P = 3,89$ dibanding senyawa pembandingnya, yakni asam asetil salisilat dengan ED_{50} sebesar 20,83 mg/kgBB dan $Clog P = 1,02$. Dipilihnya asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) ini dikarenakan terdapat reaksi antara senyawa kloro dan bromo yang merupakan atom halogen elektronegatif kuat, sehingga diharapkan memiliki efek analgesik yang sama dengan asam O-(heksanoil)-5-klorosalisilat. Kedua atom ini secara bersamaan menempel pada inti benzena sehingga diharapkan memiliki kelebihan efek asam salisilat yang lebih besar. Karena terdapatnya

kesamaan atom elektronegatif kuat yang terikat pada inti benzena diharapkan memiliki sifat yang sama seperti asam 5-kloro salisilat (Yuliandari & Riski, 2015).

Pada penelitian ini akan dikembangkan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) yang akan direaksikan secara virtual dengan turunan dari benzoil klorida. Sehingga pada reaksi tersebut, akan diperoleh senyawa asam 5-bromo-O-benzoilsalisilat (3). Modifikasi struktur ini bertujuan guna memperbesar aktivitas analgesik, juga menekan efek samping serta toksisitas asam salisilat. Struktur senyawa asam salisilat dimodifikasi dengan jalan mensubstitusikan gugus hidroksil dan gugus karboksil. Pada substitusi gugus hidroksil yaitu dengan menggabungkan gugus hidroksil atau gugus lain ke cincin aromatic. Bisa juga dengan mengganti gugus fungsionalnya (Tamayanti *et al.*, 2016)

Berikut merupakan reaksi secara virtual antara asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) dengan benzoil klorida :



Gambar 1. 1 Reaksi senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat secara virtual

Pada pemilihan gugus atau substituen yang terikat inti benzen pada senyawa turunan benzoil klorida dilakukan dengan menggunakan metode pendekatan Topliss. Metode Topliss merupakan metode yang bertujuan untuk mencari gugus atau substituent yang menempel pada inti benzena. Pendekatan Topliss digunakan untuk pemilihan substituen pada senyawa turunan yang akan dilakukan modifikasi dengan mengganti struktur pada cincin aromatis atau penggantian gugus pada rantai sampingnya. Mengubah struktur dengan cara ini harus menyertakan kelompok senyawa yang memiliki karakteristik lipofilik, sterik serta elektronik dalam posisi membutuhkan aktivitas lebih besar dari, sama dengan atau kurang dari aktivitas senyawa utama, sehingga dari perbedaan tersebut akan menimbulkan efek analgesik yang berbeda. Gugus yang terpilih pada penelitian ini adalah senyawa turunan benzoil klorida yang memiliki substituent yaitu 3,4-dikloro, 4-trifluorometil, 4-nitro, 4-bromo, 4-fluoro-3-trifluorometil (Res *et al.*, 2019).

Penerapan metode lanjutan kimia komputasi dan pengembangan senyawa obat baru ini menjadi populer. Pada pengembangan senyawa obat baru ini dijalankan menggunakan metode *in silico* (pemodelan komputer). Metode *in silico* ini menawarkan strategi yang lebih efisien dalam hal harga dan penggunaannya yang lebih efektif dalam penelitian obat. Modifikasi struktur secara *in silico* ini menggunakan komputer yang melakukan simulasi dan perhitungan aktivitas, geometri, dan optimalisasi respons, sebelum sintesis senyawa dilakukan penelitian (Res *et al.*, 2019). Teknik *in silico* ini dapat digunakan untuk mempercepat pemilihan senyawa untuk dilakukan isolasi dan sintesis dengan mengidentifikasi dan mengoptimalkan senyawa penuntun (*lead compound*) dalam proses pengembangan senyawa obat. Teknik ini bertujuan untuk membantu dalam bidang desain dan optimasi baru dalam memahami efek obat, metabolisme dan efek samping (Fadilla *et al.*, 2018).

Pada prediksi aktivitas biologis senyawa serta profil dari absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) juga bisa didapatkan dari metode *in silico*. Prediksi aktivitas biologis dari senyawa ini menggunakan metode *Molecular docking*. *Molecular docking* ini digunakan untuk memahami dan memprediksi struktur molekul yang menggambarkan interaksi antar molekul obat berupa ligan dan reseptor. Pendekatan yang digunakan yaitu LBDD (*Ligand Based Drug Design*) yang berfokus pada kumpulan ligan yang terikat pada target yang sama. Pada prediksi ADMET secara *in silico* ini dapat memberikan informasi mengenai bioavailabilitas oral, metabolisme obat, eliminasi obat, dan toksisitas obat yang menjadi karakteristik dari farmakokinetik dan farmakodinamik sebuah molekul obat (Kalita *et al.*, 2019).

Berdasarkan penelitian ini, diharapkan pengembangan senyawa asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) mempunyai aktivitas analgesik yang lebih poten dibanding senyawa induk, yaitu asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3). Selain itu, juga diharapkan memiliki nilai toksisitas yang lebih rendah, serta nilai farmakokinetik (ADME) yang lebih baik. Dari hasil tersebut diperoleh senyawa yang diperkirakan memiliki potensi terbesar untuk tahap selanjutnya yaitu sintesis. Oleh karena itu, dari penelitian ini diharapkan pengembangan senyawa asam 5-

bromo-O-benzoil salisilat(3) dapat digunakan sebagai alternatif calon obat analgesik dimasa yang akan datang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah prediksi aktivitas analgesik senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa induk secara *in silico* ?
2. Apakah prediksi nilai farmakokinetika (ADME) senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) lebih baik dibandingkan dengan senyawa induk secara *in silico* ?
3. Apakah prediksi nilai toksisitas senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) lebih rendah dibandingkan dengan senyawa induk secara *in silico*?
4. Apakah layak untuk disintesis dan dilakukan pengujian secara *in vivo* dan *in vitro* pada senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk memperoleh prediksi aktivitas analgesik senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa induk secara *in silico* ?
2. Untuk memperoleh prediksi nilai farmakokinetika (ADME) senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa induk secara *in silico* ?
3. Untuk memperoleh prediksi nilai toksisitas senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa induk secara *in silico*?
4. Untuk melihat senyawa turunan dari asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (3) layak disintesis serta diuji, baik *in vitro* maupun *in vivo*.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian ini, turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3) diharapkan memiliki efek analgesik prediktif yang lebih tinggi daripada senyawa pembanding dan nilai farmakokinetik prediktif (ADME) yang lebih baik serta nilai prediksi toksisitas obat yang lebih kecil daripada senyawa pembanding secara *in silico*. Dengan demikian, bisa dipakai selaku referensi guna riset yang akan datang, serta selaku opsi baru obat pereda nyeri.

1.5 Kebaharuan Penelitian

Banyak penelitian yang telah dikaji secara *in silico* mengenai aktivitas senyawa analgesik dan turunan dari asam salisilat. Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa asam salisilat mempunyai aktivitas sebagai analgesik, namun penggunaan asam salisilat secara per oral dapat menyebabkan keracunan akut dan kronis terutama bisa mengiritasi lambung (Santoso *et al.*, 2019). Oleh karena itu, riset terhadap senyawa turunan dari asam salisilat agar efek samping yang ditimbulkan lebih kecil dan manfaat pengobatannya lebih besar. Maka, berdasarkan penelitian tersebut dilakukan pengembangan senyawa yang baru dari turunan asam salisilat (asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(3)). Pentingnya pengembangan senyawa baru untuk meningkatkan jumlah senyawa turunan asam salisilat. Kebaharuan penelitian ini terletak pada pengembangan senyawa baru, khususnya turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat yang akan dilakukan secara *in silico*

