

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Analgesik merupakan obat yang bekerja dalam menekan atau mengurangi rasa sakit yang sering disebut nyeri (Dewi & Nugroho, 2016). Analgesik merupakan golongan obat yang dengan selektif menurunkan atau menghilangkan nyeri yang tertuju pada sistem saraf pusat atau pada sistem perifer, dimana tidak dapat menghilangkan kesadaran. Analgesik bekerja dengan menghilangkan nyeri dimana tidak mempengaruhi penyebabnya (Chandra *et al.*, 2016). Analgetik adalah senyawa yang pada dosis terapeutik dapat berperan dalam meringankan atau menekan nyeri, tanpa menimbulkan efek anestesi (Jumain *et al.*, 2017).

Analgesik terdiri dari dua golongan yaitu golongan opioid dan nonopioid. Analgesik opioid terutama digunakan dalam meringankan atau menghilangkan nyeri menengah hingga berat, dan efek sampingnya meliputi mual, muntah, konstipasi, retensi urin, dan sedasi. Contoh analgesik dari kelompok opioid yaitu kodein, tramadol, morfin dan fentanil (Zulizar *et al.*, 2013). Analgesik non opioid atau yang banyak disebut sebagai NSAID (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug) yaitu golongan analgesik yang banyak diresepkan berupa asam mefenamat, Ibuprofen dan paracetamol. Penggunaan analgesik golongan NSAID yang tidak tepat dapat mengakibatkan beberapa efek samping seperti Perdarahan gastrointestinal dan gangguan trombotik (N. P. Utomo, 2016).

Penggunaan analgesik non opioid atau NSAID bertujuan untuk mencegah terbentuknya prostaglandin di tempat terjadinya inflamasi, mekanisme yaitu dengan menginhibisi kerja enzim cyclooxygenase (COX) di perifer (Purba, 2022). NSAID sering dipilih karena efektivitasnya yang baik sebagai analgetik, antiinflamasi, juga antipiretik. Efektivitas NSAID ditunjukkan dari kemampuannya dalam mencegah terbentuknya prostaglandin dengan penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase berperan dalam mengonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan, sehingga apabila kerja enzim siklooksigenase dicegah maka asam arakhidonat tidak dapat membentuk prostaglandin dan tromboksan (Zahra & Carolia, 2017). Secara kimiawi NSAID dapat dibagi dalam beberapa kategori, berupa salisilat (diflunisal, benorilate, dan

asetosal), asetat (diklofenak), propionat (naproksen, ketoprofen, dan ibuprofen) lalu oxicam (meloxicam, dan piroxicam) (Haq, 2020).

NSAID (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug) merupakan salah satu golongan obat yang sangat umum digunakan di dunia. Dilaporkan bahwa sekitar 90% analgesik yang digunakan termasuk dalam NSAID dan 30 juta lebih orang di dunia menggunakan NSAID setiap hari. Lebih dari 111 juta resep yang mengandung NSAID di Amerika Serikat setiap tahunnya, yang mencakup sekitar 60% merupakan analgesik golongan obat bebas di AS (Kasciuškevičiūtė *et al.*, 2018). Sedangkan di Eropa terutama di Spanyol NSAID spesifik yang paling sering digunakan adalah ibuprofen (20,4%), aspirin (11%) dan diklofenak (6,4%). Hanya tiga obat lain yang digunakan oleh lebih dari 1% yaitu asiklofenak (1,5%), naproxen (1,4%) dan kondroitin sulfat (1,3%) (Gómez-Acebo *et al.*, 2018).

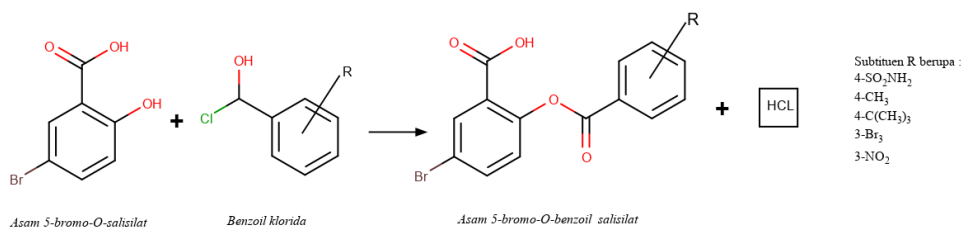
Asam salisilat adalah pereda nyeri non-opioid yang banyak digunakan karena memiliki efek analgesik (menghilangkan rasa sakit), antipiretik (menurunkan demam) dan anti-inflamasi (mengurangi peradangan) (Adibah, 2021). Pada 1853, Charles Frederic Gerhardt yang merupakan ilmuwan kimia asal Perancis berhasil mereaksikan salisin alami sehingga terbentuk asam salisilat (*salicylic acid*) dengan pembuatan larutan dapar (*buffering*) menggunakan natrium dan asam asetat, yang strukturnya berupa cincin benzena 6 karbon dengan satu gugus karboksilat dan dua gugus hidroksil (Sidharta, 2013). Asam salisilat dihasilkan dengan asetilasi pada gugus hidroksil. Pada 1897, Felix Hoffman yang merupakan ahli kimia dari *Bayer Company*, menyempurnakan struktur asetosal kedalam bentuk yang lebih murni dan stabil dengan mengasetilasi gugus fenol. Asetilasi pada gugus fenol dapat menghasilkan senyawa yang memiliki sifat analgesik yang lebih poten. *Bayer Company* kemudian diberikan hak paten dengan nama paten Aspirin (Rahmadanita & Sumarno, 2020).

Salah satu turunan asam salisilat adalah aspirin. Aspirin atau asam asetilsalisilat yang memiliki rumus molekul $C_9H_8O_4$ merupakan senyawa yang tidak larut dalam air, tidak beraroma, serta pada suhu kamar berwujud kristal padat (Fitri & Rachmadiyah, 2021). Aspirin banyak digunakan karena merupakan analgesik golongan NSAID (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug) yang memiliki efek analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Indikasi dari NSAID yaitu pada nyeri

(ringan-sedang), sebagai antiplatelet pada terapi kardiovaskular dan stroke, gout, osteoarthritis, dan rheumatoid arthritis (Rahmadanita & Sumarno, 2020).

Sebuah penelitian mengenai senyawa asam O-(heksanoil)-5-klorosalisilat yang mempunyai inti struktur yang mirip dengan asam asetil salisilat, namun dengan adanya gugus kloro pada posisi 5 yang langsung terikat pada gugus fenil dapat meningkatkan sifat lipofilitas begitu juga dengan adanya gugus heksanoil. Sehingga dapat meningkatkan tembusnya senyawa menuju membran biologis dengan adanya penambahan total senyawa yang berinteraksi pada reseptor (Clog P = 3,89223 dan CMR = 6,8042 cm³ /mol pada asam O-(heksanoil)-5-klorosalisilat lebih tinggi dibandingkan asam asetil salisilat Clog P = 1,0235 dan CMR = 4,4576 cm³ /mol), sehingga dapat disimpulkan memiliki aktivitas analgesiknya lebih tinggi (Faujiyah, 2020).

Penelitian ini akan mengembangkan senyawa turunan Asam 5-bromo-O-benzoil salisilat (1) yang direaksikan secara virtual dengan turunan Benzoil klorida. Senyawa yang terpilih pada penelitian ini yaitu berupa Asam 5-bromo (4-sulfamoil)-O-benzoil salisilat, Asam 5-bromo (4-metil)-O-benzoil salisilat, Asam 5-bromo (4-tercier butil)-O-benzoil salisilat, Asam 5-bromo (3-bromo)-O-benzoil, Asam 5-bromo (3-nitro)-O-benzoil salisilat. Tujuan dari pengembangan senyawa turunan Asam-5 bromo-O-salisilat (1) yaitu untuk menemukan senyawa analgesik yang lebih poten dengan toksisitas yang rendah. Dalam tujuan mengembangkan senyawa analgesik dilakukan modifikasi struktur asam salisilat sebagai senyawa penuntun. Modifikasi dilakukan dengan memasukkan gugus benzoil yang tersubstitusi pada posisi para dan meta ke dalam gugus fenolik dengan memperhatikan perubahan sifat elektronik, lipofilik, dan sterik senyawa (Diyah *et al.*, 2016).



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

Modifikasi senyawa pada praktikum ini yaitu dilakukan secara virtual. Dimana salah satu prosesnya dengan melakukan pemilihan gugus atau substituen dari senyawa turunan benzoil clorida dilakukan dengan menggunakan metode Topliss. Pemilihan gugus atau substituen dari senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat dilakukan dengan menggunakan pendekatan Topliss. Pendekatan Topliss adalah pendekatan yang dilakukan berdasarkan analisis Hansch. Pendekatan ini merupakan Langkah studi SAR (*Structure-Activity Relationship*) pengganti pada gugus aromatik. Setiap substituen mempunyai sifat spesifik mengenai efek hidrofobik, elektronik, dan sterik. Skema operasional Topliss (*vide infra*) a digunakan sebagai pedoman untuk mengoptimalkan pola substitusi secara efisien pada cincin aromatik (Mayer, 2014). Senyawa akan semakin mudah menembus membrane lipid bilayer jika memiliki nilai lipofilitas tinggi, tingginya sifat elektronik dapat meningkatkan jalinan reseptor dengan senyawa serta tingginya sifat sterik dapat mempengaruhi keselarasan jalinan reseptor dengan senyawa. Hal diperkuat dengan teori mengenai parameter lipofilik berupa Log P pada senyawa yang menunjang peningkatan tembusnya senyawa menuju membran dan meningkatkan banyaknya senyawa yang bereaksi pada reseptor maka dapat meningkatkan aktivitas biologis (Najah, 2020).

Dalam pengembangan turunan asam-5-bromo salisilat (1) tahap awal dilakukan dengan metode *in silico* yaitu penelitian berbasis komputasi yang dengan tahapan memprediksi, membuat hipotesis, kemudian membuat perbaikan atau kemajuan dalam terapi dan pengobatan. *Molecular docking* menjadi salah satu tahapan pada penelitian metode *In silico* yang berupa proses interaksi senyawa kimia yang dianggap memiliki aktivitas obat dengan reseptor protein (Bare *et al.*, 2019). *In silico* dilakukan dengan *docking* atau penambatan molekul yang akan diuji aktivitasnya menuju sel target yang dipilih. *In silico* menjabarkan total energi ikatan atau *Rerank Score* (RS) yang mewakili total energi yang dibutuhkan dalam membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Lebih kecil energi ikatan akan semakin stabil ikatan tersebut sehingga diprediksi aktivitasnya juga semakin besar (Kesuma *et al.*, 2018). Selain itu, keberhasilan pengembangan obat dapat dilihat dari profil ADMET yang baik, karena kegagalan dalam aspek farmakokinetik sering terjadi pada uji klinis (Yasin *et al.*, 2020).

Penelitian dengan metode *in silico* memudahkan dalam melihat secara detail interaksi yang terjadi serta mempermudah prediksi sifat farmakokinetik dan *drug-likeness* senyawa aktif (Novianty, 2023). Kelebihan menggunakan metode *in silico* adalah biaya yang murah, relatif cepat, dan pengerjaannya yang mudah. Hasil pengujian *in silico* ini kemudian dapat dilanjutkan dengan pengujian *in vitro* dan *in vivo* (Damayanti *et al.*, 2021). Sehingga diharapkan senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat yang dikembangkan memiliki sifat analgesik yang lebih poten, memiliki farmakokinetik (ADME) yang baik dan toksisitas yang dapat dikembangkan menjadi senyawa analgesik yang akan datang.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tinjauan Penelitian

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

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari pengujian yang dilakukan diharapkan dapat menambahkan informasi dan keilmuan mengenai aktivitas analgesik asam salisilat, yang meliputi profil farmakokinetika, sifat fisikokimianya, dan toksisitas dari senyawa turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(1) (1= 4-SO₂NH₂; 4-CH₃; 4-C(CH₃)₃; 3-Br; 3-NO₂).

Sebuah uji pendahuluan diharapkan dapat dijadikan sebagai penentu tentang senyawa yang akan digunakan sebagai analgesik alternatif yang memiliki aktivitas terapi maksimal dengan efek samping sekecil mungkin.

1.5 Kebaharuan Penelitian

Berbagai penelitian dalam meninjau alternatif dalam usaha peningkatan aktivitas analgesik dan antipiretik serta meminimalkan efek samping asam asetil salisilat telah diupayakan (Tamayanti *et al.*, 2016). Berpacu pada penelitian-penelitian terdahulu mengenai asam salisilat yang mempunyai aktivitas analgesik sehingga dilakukan penelitian untuk pengembangan senyawa baru dari turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(1) (1= 4-SO₂NH₂; 4-CH₃; 4-C(CH₃)₃; 3-Br; 3-NO₂). Pengembangan senyawa baru penting dilakukan dengan penambahan sejumlah senyawa turunan asam salisilat. Sehingga kebaruan dari penelitian ini yaitu adanya pengembangan senyawa yang baru dari turunan asam 5-bromo-O-benzoil salisilat(1) (1= 4-SO₂NH₂; 4-CH₃; 4-C(CH₃)₃; 3-Br; 3-NO₂) yang dilakukan dengan menggunakan metode *In silico*.

