

BAB 1

PENDAHULUAN

Pada periode perkembangan bahan obat organik telah banyak diberikan perhatian untuk mencari kemungkinan adanya hubungan antara struktur kimia, sifat-sifat kimia fisika dan aktivitas biologis senyawa aktif atau obat, kemudian bahan alamiah yang secara empirik telah digunakan oleh manusia untuk pengobatan, mulai dikembangkan lebih lanjut dengan cara isolasi zat aktif, diidentifikasi struktur kimianya dan kemudian diusahakan untuk dapat dibuat secara sintetik.

Turunan senyawa dengan struktur kimia yang berbeda dapat memberikan respons biologis yang sama oleh karena aktivitas turunan tersebut tidak tergantung pada struktur kimia yang spesifik, tetapi lebih tergantung pada sifat fisik, seperti kelarutan dan aktivitas termodinamika (Siswandono & Soekardjo, 2000).

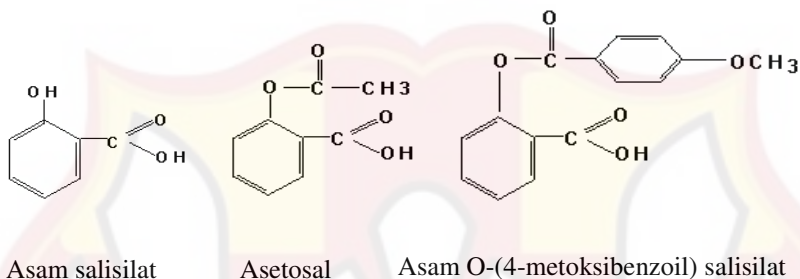
Manusia tidak lepas dari penyakit, di zaman globalisasi ini semakin banyak bermunculan berbagai macam penyakit baru. Seiring dengan perkembangan zaman, para peneliti juga terus mengembangkan obat-obat baru, maupun senyawa baru bertujuan untuk menemukan senyawa obat yang mempunyai aktivitas tinggi dengan efek samping yang rendah. Kebutuhan obat baru semakin meningkat disertai adanya efek samping yang ditimbulkan oleh obat yang telah beredar. Salah satu obat yang sering digunakan adalah asetosal. Asetosal termasuk golongan obat bebas yang memiliki beberapa efek pengobatan antara lain: antiinflamasi, antipiretik, analgesik, efek terhadap trombosis, dan lain-lain (Tan & Rahardja, 2002).

Asetosal menimbulkan efek samping yaitu dapat mengiritasi lambung. Iritasi lambung yang akut kemungkinan berhubungan dengan

gugus karboksilat yang bersifat asam sedangkan iritasi kronik kemungkinan disebabkan oleh penghambatan pembentukan prostaglandin E1 dan E2, yaitu suatu senyawa yang dapat meningkatkan vasodilatasi mukosa lambung (Purwanto & Susilowati, 2000). Penelitian eksperimental dan epidemiologi telah menunjukkan data peningkatan terjadinya tukak lambung secara meningkat dan sering terjadi juga ulkus duodenum, pada penggunaan asetosal dosis besar (Katzung, 2007).

Untuk mengurangi sifat keasaman dari asetosal perlu dicari turunan asetosal yang lebih baik yaitu dengan mengganti gugus asetil dengan gugus benzoil, karena gugus benzoil lebih besar dari gugus asetil oleh sebab itu kemampuan ionisasi menurun, sehingga keasaman menurun, disamping itu gugus benzoil lebih lipofil sehingga kemampuan menembus membran meningkat dan keasaman menurun. Salah satu strategi penting dalam pengembangan obat baru adalah dengan cara membuat turunan-turunan yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2002).

Telah disintesis senyawa baru turunan asam benzoil salisilat yaitu asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat melalui reaksi asilasi *Schotten-Baumann* yaitu dengan mereaksikan asam salisilat dengan 4-metoksibenzoil klorida. Penelitian sebelumnya dilakukan uji aktivitas analgesik dan menunjukkan bahwa aktivitas analgesik senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat lebih tinggi dibandingkan dengan asetosal, oleh karena itu pada penelitian sekarang akan melakukan uji aktivitas antipiretik dan antiinflamasi dari senyawa turunan asetosal tersebut. Reaksi *Schotten-Baumann* merupakan reaksi yang bebas air. Hal ini dikarenakan bila ada air, maka akan bersaing dengan alkohol atau amina untuk diasilasi dan menurunkan produk hasil reaksi yang diinginkan (Shriner et al., 1980; McMurphy, 2000).



Gambar 1.1. Struktur molekul asam salisilat, asetosal, dan asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat (Depkes RI, 1979).

Menurut Hansch, penambahan benzen dan gugus metoksi dapat meningkatkan lipofilitas dan sifat elektronik senyawa. Perubahan sifat fisika kimia tersebut akan mempengaruhi aktivitas biologisnya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis (distribusi senyawa), sifat elektronik terutama mempengaruhi kekuatan ikatan obat dan reseptor, di samping pengaruhnya terhadap penembusan membran. Selain sifat lipofilik dan elektronik, adanya sifat sterik juga akan mempengaruhi keserasian dan kekuatan interaksi obat dan reseptor (Thomas, 2003).

Diketahui bahwa untuk dapat menimbulkan efek, suatu obat harus dapat berikatan dengan reseptor dan untuk dapat berikatan dengan reseptor, obat harus dapat menembus membran dan kemudian didistribusikan. Pada proses distribusi obat, pengaruh sifat hidrofobik pada umumnya lebih besar daripada sifat elektronik. Proses interaksi obat dan reseptor sangat dipengaruhi oleh ikatan kimia. Dalam hubungan struktur dan aktivitas, terutama melibatkan parameter elektronik dan sterik (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Seringnya rasa sakit atau nyeri yang dirasakan oleh manusia menyebabkan sangat dibutuhkannya obat yang lebih poten untuk mengatasi gejala yang timbul, nyeri yang sangat bervariasi dari derajat nyeri yang rendah, sampai yang tinggi. Keadaan nyeri seringkali berhubungan dengan kerusakan jaringan atau fenomena terjadinya inflamasi (radang) (Katzung, 2002).

Dalam penelitian ini akan diuji aktivitas antipiretik dan antiinflamasi dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat dibandingkan dengan asetosal ditinjau dari prosentase penghambatan demam dan edema, diharapkan senyawa ini mempunyai efek antipiretik dan antiinflamasi yang lebih besar dan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan asetosal.

Pengujian aktivitas antipiretik dengan metode penginduksi panas pepton, dan suhu tubuh tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur strain wistar yang diukur melalui rektum dengan termometer digital, sedangkan untuk aktivitas antiinflamasi diuji dengan metode *Rat Paw Oedema*, edema dilakukan dengan cara pemberian sejumlah kecil suspensi induser karegenan disuntikkan pada telapak kaki tikus bagian belakang. Metode pengukuran edema dapat ditentukan dengan alat *plethysmometer*. Dipilih kedua metode ini pada masing-masing aktivitas, karena kedua metode ini sensitif, sederhana, dan reproduibel (Turner, 1972).

Selain itu metode "*Paw Oedema*" juga sering digunakan karena potensi senyawa uji belum diketahui sehingga digunakan metode pengujian awal dan sederhana untuk skrining aktivitas antiinflamasi. Asetosal digunakan sebagai pembanding. Sebagai hewan coba digunakan tikus putih jantan galur wistar, karena mempunyai ciri spesifik yaitu bersifat *pathogenic free* yang berarti bebas dari segala penyakit menular untuk manusia.

Berdasarkan latar belakang masalah yang diuraikan di atas, maka permasalahan dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat mempunyai aktivitas antipiretik dan antiinflamasi?
2. Apakah ada korelasi antara peningkatan dosis dengan peningkatan efek antipiretik dan antiinflamasi dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat?
3. Apakah aktivitas antiinflamasi dan antipiretik dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat lebih besar dibandingkan dengan asetosal?

Adapun tujuan penelitian ini dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Membuktikan adanya aktivitas antipiretik dengan metode penginduksi panas pepton dan antiinflamasi dengan metode *Paw Oedema* dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat.
2. Membuktikan adanya korelasi antara peningkatan dosis dengan peningkatan efek antipiretik dan antiinflamasi dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat.
3. Membuktikan aktivitas antipiretik dan antiinflamasi dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat lebih besar dibandingkan dengan asetosal.

Hipotesis yang dapat di ambil adalah :

1. Senyawa asam O-(4-metoksibenzoil)salisilat mempunyai aktivitas antipiretik dan antiinflamasi.
2. Adanya korelasi antara peningkatan dosis dengan peningkatan efek antipiretik dan antiinflamasi dari senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat.
3. Senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat mempunyai aktivitas antipiretik dan antiinflamasi yang lebih besar dibandingkan dengan asetosal.

Diharapkan pada penelitian ini senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat mempunyai aktivitas antipiretik dan antiinflamasi, yang dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya dalam pengembangan senyawa asam O-(4-metoksibenzoil) salisilat sebagai calon obat antipiretik dan antiinflamasi setelah pengujian lebih lanjut, seperti uji stabilitas, toksisitas, farmakodinamik, penelitian praklinik dan penelitian klinik.

