

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

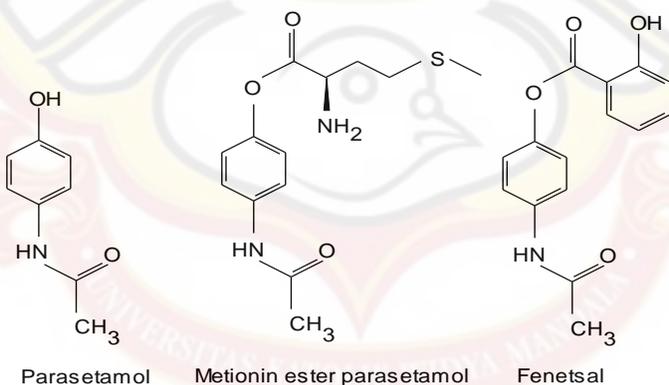
Sampai saat ini perkembangan obat terus mengalami kemajuan. Untuk mendapatkan obat yang berkhasiat baik, dalam arti obat tersebut memiliki efek terapeutik yang besar dengan sedikit atau bahkan tidak mengandung efek samping, salah satu cara dengan melakukan modifikasi molekul. Dasar dari modifikasi molekul adalah mensintesis suatu struktur senyawa induk yang sudah diketahui aktivitas biologisnya untuk mendapatkan senyawa baru. Senyawa baru tersebut dilakukan uji aktivitas dan uji toksisitasnya dari homolog dan analognya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Analgesik atau obat penghilang rasa nyeri dalam dosis terapeutik memiliki peranan penting dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang mengganggu dalam kehidupan sehari-hari tanpa mengurangi kesadaran. Menurut mekanisme kerjanya analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik sentral yang termasuk golongan narkotik digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri yang hebat, seperti pada fraktur serta kanker, dan analgesik perifer yang termasuk golongan non narkotik (Tan & Rahardja, 2002).

Parasetamol atau asetaminofen merupakan obat analgesik-antipiretik turunan para aminofenol yang merupakan obat yang paling laku dan paling banyak digunakan oleh masyarakat luas untuk menurunkan suhu tubuh (demam). Di samping itu, parasetamol juga dapat digunakan sebagai obat analgesik ringan, contohnya obat sakit kepala. Parasetamol ini dapat bekerja dengan baik secara oral dan tidak menyebabkan iritasi lambung. Parasetamol merupakan obat analgesik yang aman dan tidak toksik jika digunakan pada dosis normal, tetapi pada dosis tinggi, parasetamol dapat menimbulkan nekrosis hati karena pada

jalur biotransformasi, parasetamol dapat membentuk ion imidokuinon yang membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul hati. Untuk menghindari/mengurangi efek toksik parasetamol dilakukan sintesis untuk memodifikasi struktur guna mendapatkan senyawa turunan parasetamol yang lebih baik dengan efek toksik lebih rendah.

Pada penelitian yang terdahulu telah dilakukan modifikasi struktur parasetamol antara lain esterifikasi dengan asam salisilat pada gugus hidroksi yang menghasilkan senyawa fenetsal (Gambar 1.1). Senyawa tersebut menunjukkan aktifitas penghilang rasa sakit (analgesik) yang tinggi dan efek hepatotoksik yang lebih rendah. Hal tersebut diduga karena ester parasetamol mempunyai kelarutan dalam lemak yang lebih besar sehingga penembusan membran biologis menjadi lebih baik dan jumlah obat yang berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih besar. Penelitian lain menunjukkan bahwa esterifikasi gugus hidroksi parasetamol dengan metionin membentuk senyawa baru metionin ester parasetamol (Gambar 1.1) yang tetap aktif sebagai analgesik dan dapat menurunkan efek hepatotoksik (Siswandono & Soekardjo, 2000).



**Gambar 1.1.** Struktur senyawa parasetamol, metionin ester parasetamol, dan fenetsal (Purwanto & Susilowati, 2000).

Dalam upaya untuk mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas penghilang rasa sakit (analgesik) yang lebih besar dan mengurangi efek hepatotoksik telah dilakukan penelitian modifikasi struktur parasetamol dengan penambahan gugus 4-klorobenzoil klorida membentuk senyawa 4-klorobenzoil parasetamol. Sintesis dilakukan dalam suasana basa piridin melalui reaksi *Schotten-Baumann*.

Pada penelitian awal telah dilakukan uji aktivitas analgesik pada senyawa 4-klorobenzoilparasetamol yang dibandingkan dengan parasetamol. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini senyawa 4-klorobenzoilparasetamol lebih lipofilik dibanding parasetamol sehingga penembusan obat ke dalam membran biologis lebih baik, sehingga senyawa 4-klorobenzoilparasetamol mempunyai aktivitas analgesik yang lebih besar dibanding parasetamol.

Tujuan lain dari pemasukan gugus 4-klorobenzoil pada struktur parasetamol adalah untuk menurunkan efek samping hepatotoksik. Gugus 4-klorobenzoil diharapkan dapat memberikan efek halangan ruang pada proses pembentukan ion imidokuinon dan juga pada interaksi ion tersebut dengan jaringan hati.

Untuk membuktikan bahwa senyawa 4-klorobenzoilparasetamol lebih baik dari senyawa induk (parasetamol) maka pada penelitian ini dilakukan uji hepatotoksik terhadap senyawa 4-klorobenzoil parasetamol dan sebagai pembanding digunakan parasetamol sebagai senyawa induk. Pada uji hepatotoksik digunakan tikus (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba. Tikus diberi senyawa parasetamol dan senyawa 4-klorobenzoilparasetamol secara oral dengan dosis  $1\frac{g}{kg}$  BB selama 3 hari (*Strubelt, et. al., 1979*), kemudian pada hari pertama (sebelum perlakuan), kedua (setelah perlakuan 24 jam) dan keempat (setelah perlakuan terakhir) tikus diambil darah melalui jantung untuk pemeriksaan SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamic*

*Pyruvic Transaminase*). Jika terjadi kerusakan pada hati tikus maka nilai SGOT dan SGPT meningkat. Pada hari keempat setelah tikus diambil darah, pengamatan dilanjutkan dengan melakukan pembedahan terhadap hewan coba (tikus) untuk diambil organ hatinya kemudian organ tersebut diamati secara makroskopis meliputi berat, warna, permukaan dan konsistensi hati dan secara mikroskopis meliputi jumlah sel yang mengalami nekrosis dan sel yang normal.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: Apakah senyawa 4-klorobenzoilparasetamol mempunyai efek hepatotoksik yang lebih rendah pada tikus (*Rattus norvegicus*) dibandingkan parasetamol?

Berdasarkan permasalahan di atas, maka tujuan penelitian ini adalah: Mengetahui efek hepatotoksik senyawa 4-klorobenzoilparasetamol pada tikus (*Rattus norvegicus*) dan membandingkannya dengan parasetamol.

Adapun hipotesis penelitian ini adalah: Senyawa 4-klorobenzoilparasetamol mempunyai efek hepatotoksik pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang lebih kecil dibanding parasetamol.

Manfaat penelitian ini adalah memperoleh data efek hepatotoksik senyawa 4-klorobenzoilparasetamol sebagai data praklinik dan pada tahap selanjutnya, senyawa 4-klorobenzoilparasetamol dapat dilakukan uji-uji lebih lanjut, seperti farmakodinamik, farmakokinetik, uji toksisitas kronik dan lain-lain sehingga senyawa tersebut dapat dijadikan sebagai obat analgesik baru yang dapat membantu meningkatkan kesehatan masyarakat.