

BAB 1

PENDAHULUAN

Dewasa ini, pengembangan obat – obat baru terus dilakukan dengan upaya untuk meningkatkan potensi obat – obatan yang ada. Adanya kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan yang demikian pesatnya, menyebabkan obat – obatan semakin berkembang untuk mendapatkan efek terapeutik yang maksimal dan efek samping yang minimal. Banyak cara yang dapat dilakukan untuk meningkatkan potensi obat, salah satunya adalah dengan modifikasi molekul. Dasar modifikasi molekul adalah mengembangkan senyawa induk yang sudah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya, kemudian disintesis dan diuji aktivitasnya. Modifikasi molekul bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas lebih baik, masa kerja lebih panjang, aman dalam penggunaannya, toksisitas atau efek samping minimal, meningkatkan kenyamanan pemakaian obat, lebih selektif, lebih stabil, dan lebih ekonomis (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Asetaminofen atau parasetamol merupakan salah satu obat yang umum digunakan sebagai analgesik dan antipiretik sejak pertengahan tahun 1950 (Rumack & Lovejoy, 1980). Parasetamol relatif aman dan tidak menimbulkan toksik pada dosis terapeutiknya serta mempunyai aktivitas anti inflamasi yang relatif rendah. Namun dalam dosis toksik, yaitu dosis dua sampai tiga kali lipat dosis terapi maksimal dapat menyebabkan kerusakan sel hati berupa hepatotoksisitas sampai nekrosis hati (Rang *et al.*, 2003; Dyah & Sondakh, 2000).

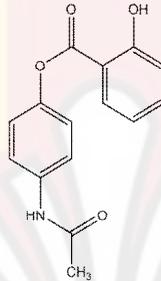
Pemberian parasetamol dengan dosis lebih besar dari 7,5 gram pada sekali waktu dapat menyebabkan hepatotoksisitas dan dapat terjadi kerusakan hati setelah 48 jam dari waktu pemberian (DiPalma &

DiGregorio, 1990). Hal ini dapat terjadi ketika enzim hati yang mengkatalisis reaksi konjugasi normal mengalami kejenuhan dan menyebabkan senyawa dimetabolisme oleh *mixed function oxidases* di mana asetaminofen mengalami N-hidroksilasi membentuk N-hidroksiasetaminofen dan secara spontan mengalami dehidrasi pada gugus N-hidroksilamid, menghasilkan N-asetilimidokuinon yang sangat reaktif dan dapat membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul hati sehingga dapat menimbulkan nekrosis (Rang, *et al.*, 2003; Dyah & Sondakh, 2000).

N-asetilimidokuinon yang merupakan metabolit reaktif dari parasetamol, dapat diinaktivasi oleh konjugasi dengan glutation (GSH) sehingga tidak menyebabkan toksik bila terdapat GSH dalam jumlah yang cukup dan hasil dari konjugasi tersebut diekskresikan sebagai asam merkapturat. Namun bila kadar glutation mengalami deplesi oleh akumulasi metabolit toksik dan bereaksi dengan nukleofilik sel, maka akan menyebabkan nekrosis pada hati dan tubulus ginjal (Rumack & Lovejoy, 1986; Rang, *et al.*, 2003).

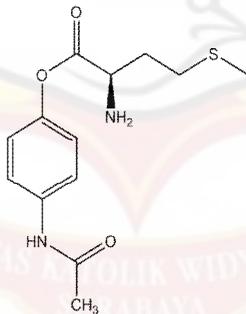
Modifikasi struktur parasetamol dilakukan dengan harapan dapat meningkatkan aktivitas kerjanya sebagai obat analgesik – antipiretik dan mengurangi efek samping yang berkaitan dengan obat tersebut. Esterifikasi pada gugus hidroksi dari parasetamol menggunakan asam salisilat telah dilakukan pada penelitian terdahulu untuk modifikasi struktur parasetamol. Senyawa fenetsal (Gambar 1.1) sebagai hasil sintesis memberikan aktivitas analgesik yang lebih besar dan toksisitas yang lebih rendah. Kelarutan dalam lemak yang besar memungkinkan penembusan membran biologis menjadi lebih baik dan jumlah obat yang berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih banyak sehingga aktivitasnya lebih baik. Ditambah pula adanya pengaruh halangan ruang yang diberikan oleh gugus ester pada

proses pembentukan ion imidokuinon memungkinkan efek hepatotoksik menjadi lebih rendah (Willete, 2004).



Gambar 1.1. Struktur Fenetsal (Willete, 2004)

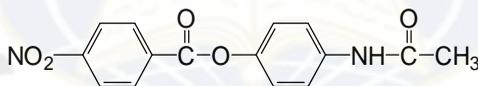
Modifikasi struktur juga dapat dilakukan dengan penambahan asam amino seperti metionin, prolin, maupun sistein (Gambar 1.2.). Penambahan gugus asam amino ini juga dapat menghilangkan efek hepatotoksisitas yang berat dari parasetamol dalam penggunaan dosis besar. Hal ini disebabkan adanya penambahan gugus besar dapat menghalangi pembentukan metabolit reaktif yang dapat menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas (Santos, *et al.*, 2005).



Gambar 1.2. Struktur Metionin Ester Parasetamol (Santos, *et al.*, 2005)

Sintesis senyawa turunan parasetamol dilakukan pada penelitian terdahulu untuk meminimalkan efek samping dari parasetamol dan bertujuan untuk mendapatkan obat dengan aktivitas yang lebih baik, dan relatif kurang toksik dibandingkan parasetamol.

Sintesis turunan parasetamol salah satunya telah dilakukan oleh Decky (2007). Modifikasi struktur dilakukan pada gugus fenol dari struktur parasetamol. Atom hidrogen dari gugus fenol tersebut digantikan dengan 4-nitrobenzoil menghasilkan senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol (Gambar 1.2.). Senyawa ini dibuat dengan mereaksikan parasetamol dengan 4-nitrobenzoil klorida berdasarkan reaksi benzoilasi *Schotten-Baumann*. Reaksi dilakukan pada suasana basa dengan penambahan piridin, yang juga dapat mengikat HCl yang terbentuk selama reaksi, membentuk piridinium klorida yang larut dalam air (Morrison & Boyd, 1987).



Gambar 1.3. Struktur O-(4-nitrobenzoil)parasetamol sebagai Turunan parasetamol (Decky, 2007)

Dari hasil uji aktivitas analgesik senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol pada hewan coba tikus, diperoleh hasil di mana senyawa mempunyai aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa induk, parasetamol. Hal ini ditunjukkan dengan nilai ED_{50} senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol yang lebih kecil dari parasetamol (Decky, 2007), di mana nilai ED_{50} berbanding terbalik dengan aktivitas analgesiknya. Hal ini disebabkan gugus 4-nitrobenzoil mempunyai nilai elektronik, sterik, dan lipofilik yang lebih besar dibandingkan gugus metil,

sehingga mempunyai ikatan obat dengan reseptor menjadi lebih kuat dan penembusan obat ke dalam membran menjadi lebih mudah, dan aktivitasnya meningkat (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Mengingat bahwa aktivitas analgesik senyawa O-(4-nitrobenzoil) lebih baik dibanding parasetamol, maka perlu dilakukan uji hepatotoksik atau toksisitas senyawa tersebut pada hati untuk mengetahui keamanan penggunaan obat tersebut. Ada berbagai macam metode pengujian aktivitas toksisitas pada hati antara lain uji toksisitas akut, sub akut, dan kronis. Dalam penelitian ini dilakukan uji toksisitas akut dan sub akut yang dimaksudkan untuk mendapatkan informasi hepatotoksitas dari senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol. Sebagai hewan coba digunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*). Hewan coba ini dipilih karena murah, mudah diperoleh, mudah ditangani, dan terdapat banyak data toksikologi acuan untuk sebagian besar senyawa.

Parameter yang diuji dalam penelitian ini adalah pemeriksaan kimia klinik, yaitu perubahan aktivitas enzim SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase) dan enzim SGOT (Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase) yang terdapat dalam serum darah binatang percobaan untuk penilaian fungsi hati. Pengukuran enzim SGOT dan SGPT dalam penelitian ini didasarkan pada pertimbangan bahwa enzim – enzim tersebut merupakan indikator yang peka dan kuat terhadap adanya kelainan sel – sel hati. Aktivitas enzim SGOT dan SGPT akan meningkat hampir pada semua kegagalan hati yang menyebabkan hati tidak berfungsi (Harper, 1997).

Dalam penelitian ini senyawa turunan parasetamol, O-(4-nitrobenzoil) parasetamol diberikan dalam bentuk suspensi dengan CMC Na 0,5% dan diberikan peroral kepada hewan coba. Sebagai kelompok kontrol positif diberikan parasetamol dalam bentuk suspensi dan sebagai kelompok

kontrol negatif diberikan suspensi CMC Na 0,5%. Pada semua kelompok percobaan dilakukan pemeriksaan enzim SGOT dan SGPT pada hari ke-0 (sebelum pemberian bahan uji), hari ke-1 (24 jam setelah pemberian bahan uji) untuk uji hepatotoksisitas akut, dan hari ke-3 untuk uji hepatotoksisitas sub akut. Pada akhir percobaan, hewan coba diautopsi dan organ hati diambil. Organ hati kemudian diamati secara makroskopis dengan pengamatan visual dan penimbangan organ hati, juga pemeriksaan secara mikroskopis dengan pemeriksaan histopatologi.

Adapun rumusan masalah dapat diuraikan sebagai berikut :

- Apakah senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol mempunyai efek hepatotoksik yang lebih rendah dibanding parasetamol pada hewan coba tikus putih jantan galur Wistar dengan dosis yang sama?

Penelitian ini bertujuan untuk :

- Mengetahui pengaruh pemberian senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol terhadap toksisitas pada hati pada hewan coba tikus putih jantan galur Wistar dan membandingkannya dengan parasetamol.

Hipotesis yang dapat diambil sementara adalah:

- O-(4-nitrobenzoil)parasetamol mempunyai efek hepatotoksisitas yang lebih rendah pada hewan coba tikus putih jantan galur Wistar dibandingkan dengan parasetamol.

Diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat untuk :

- Memperoleh data tentang efek hepatotoksisitas senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol
- Menjadi dasar untuk uji toksisitas selanjutnya dan uji klinis
- Wujud pengabdian kepada masyarakat dalam bidang kesehatan