

BAB 1

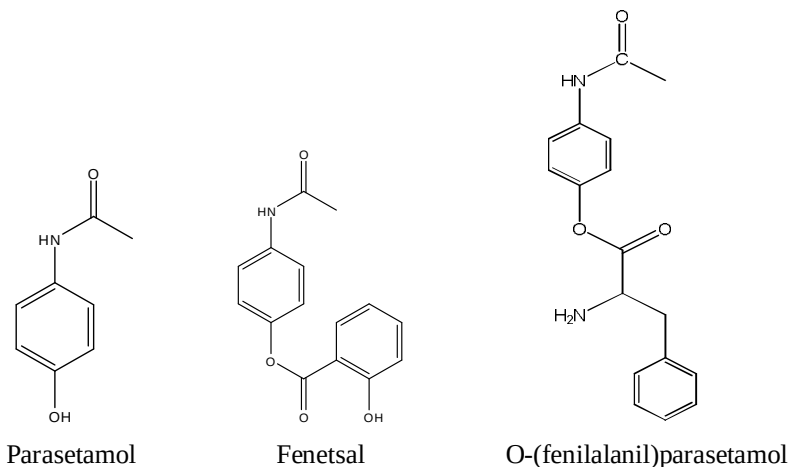
PENDAHULUAN

Demam merupakan tanda utama penyakit yang paling tua dan paling umum diketahui. Demam menyebabkan suhu tubuh meningkat sehingga berada di atas kisaran suhu tubuh normal (Ganong, 2003). Demam dapat disebabkan oleh banyak hal dan salah satunya adalah bakteri. (Guyton, 2010). Untuk mengatasi demam diperlukan obat-obat antipiretik. Obat antipiretik ini akan bekerja dengan menurunkan “*set point*” yang ada di hipotalamus yang meningkat pada saat demam (Brunton, 2006). Antipiretik yang umum digunakan masyarakat adalah parasetamol (asetaminofen).

Parasetamol (asetaminofen) sebagai salah satu obat antipiretik memiliki afinitas yang baik karena mampu menurunkan suhu tubuh ke keadaan normal. Selain itu, parasetamol juga memiliki kelemahan yaitu dapat menyebabkan kerusakan hati atau hepatotoksik jika digunakan pada dosis besar dan pada pemakaian jangka panjang. Kerusakan hati yang disebabkan oleh parasetamol dikarenakan parasetamol mengalami metabolisme di dalam tubuh dan kemudian menghasilkan N-asetilimidoquinon yang dapat mengikat makromolekul hati sehingga terjadi nekrosis (Katzung, 2007, Siswandono & Soekardjo, 1995).

Untuk mengatasi masalah hepatotoksik yang dimiliki parasetamol dilakukan modifikasi struktur. Modifikasi struktur parasetamol telah banyak dilakukan guna meningkatkan aktivitas analgesik, antipiretik atau meminimalisir efek samping yang ada. Aktivitas suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat fisikokimianya, yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik berperan pada kemampuan obat untuk menembus membran biologis, sifat elektronik berperan dalam distribusi obat dalam tubuh dan

juga proses ikatan obat reseptor sedangkan efek sterik berperan dalam menentukan efisiensi interaksi obat-reseptor dan menimbulkan respon biologis. (Siswandono & Soekardjo, 1995). Salah satu contoh hasil modifikasi struktur parasetamol adalah fenetsal, yang dibuat dengan menambahkan gugus salisil ester pada gugus hidroksi, yang memiliki aktivitas analgesik yang lebih tinggi dan toksisitas yang lebih rendah dibanding parasetamol (Gambar 1.1). Pada tahun 2012 telah dilakukan penelitian modifikasi struktur dengan penambahan fenilalanin dengan reaksi asilasi menjadi senyawa O-(fenilalanil)parasetamol serta pengujian aktivitas analgesik (Salim, 2012).



Gambar 1.1 Parasetamol, fenetsal dan O-(fenilalanil)parasetamol

(Salim, 2012; Siswandono & Soekardjo, 1995).

Berdasarkan uji aktivitas analgesik, senyawa O-(fenilalanil)parasetamol mempunyai aktivitas analgesik yang tidak berbeda signifikan dengan aktivitas parasetamol pada uji dengan menggunakan

metode *hot plate* (Salim, 2012). Secara teoritis, penambahan gugus fenilalanil mengakibatkan senyawa turunan parasetamol menjadi lebih non polar dibanding parasetamol karena peningkatan sifat lipofilik (log P) sehingga penembusan obat ke dalam membran sel menjadi lebih mudah (log P senyawa parasetamol = 0,28; senyawa O-(fenilalanil) parasetamol = 1,61, yang dihitung dengan menggunakan program *ChemBioOffice*, 2011).

Dalam penelitian ini dilakukan uji aktivitas lebih lanjut dari senyawa O-(fenilalanil)parasetamol, yaitu uji aktivitas antipiretik. Ada beberapa macam uji aktivitas antipiretik seperti, metode induksi pepton, metode *Brewer's Yeast*, dan metode Lipopolisakarida (LPS). Dalam penelitian ini digunakan metode induksi pepton oleh karena pepton murah, mudah didapatkan dan juga tersedia di laboratorium. Senyawa pepton, *yeast*, dan LPS bersifat pirogen sehingga mampu meningkatkan suhu tubuh hewan coba. Induksi pepton dilakukan dengan cara mengukur suhu mencit pada telinga dengan *ear thermometer B-Braun*, lalu mencit diberikan penginduksi panas pepton dan dicatat perubahan suhunya setelah 2 jam (RJ, 2010). Pepton merupakan protein yang terhidrolisa, poten sebagai pemicu demam dan tidak mempunyai sifat toksik (Guyton & Hall, 2007). Pengujian aktifitas dengan cara induksi pepton dilakukan secara *subcutan* untuk meningkatkan suhu tubuh hewan coba, kemudian O-(fenilalanil)parasetamol diberikan secara *intraperitoneal* dan sebagai pembanding digunakan parasetamol. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan.

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah: Apakah senyawa O-(fenilalanil)parasetamol mempunyai aktivitas antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan yang lebih tinggi dibanding aktivitas parasetamol, bila diuji dengan menggunakan metode induksi pepton?

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antipiretik dari senyawa O-(fenilalanil)parasetamol dan membandingkannya dengan aktivitas antipiretik parasetamol.

Hipotesis penelitian ini adalah senyawa O-(fenilalanil)parasetamol mempunyai aktivitas antipiretik yang lebih tinggi dibanding parasetamol.

Dari hasil penelitian diharapkan senyawa O-(fenilalanil)parasetamol memiliki aktivitas antipiretik yang lebih baik daripada parasetamol, sehingga dikemudian hari dapat dilakukan uji-uji lebih lanjut dan diajukan sebagai calon obat antipiretik guna meningkatkan kualitas hidup dan kesehatan masyarakat.