

BAB 1

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang begitu pesat memberikan dampak terhadap peradaban manusia. Hal ini, menuntut manusia untuk bisa beradaptasi dengan perkembangan tersebut di setiap aspek kehidupannya. Dalam bidang kefarmasian, penemuan obat-obatan baru dan ideal terus berkembang seiring dengan munculnya berbagai macam penyakit. Pada umumnya, berbagai penyakit menyebabkan rasa nyeri dan hal ini pula yang sering dikeluhkan seseorang ketika merasa sakit.

Nyeri merupakan perasaan sensori dan emosional yang tidak menyenangkan karena adanya kerusakan jaringan. Meskipun dirasakan sebagai sesuatu yang tidak menyenangkan, nyeri berperan dalam melindungi dan mengingatkan serta sebagai tanda atau gejala dari suatu penyakit. Nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanik, thermal atau kimia sehingga timbul kerusakan jaringan. Rangsangan-rangsangan inilah yang memicu pelepasan zat-zat tertentu yang dikenal sebagai mediator nyeri (Tan & Rahardja, 2006).

Mediator nyeri terdiri dari histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin. Yang terpenting di sini adalah bradikinin dan prostaglandin, sebagai mediator nyeri yang paling kuat (Mutschler, 1991). Keberadaan mediator-mediator ini mengaktifasi reseptor nyeri dan mengakibatkan reaksi radang yang ditandai dengan *kalor* (panas), *rubor* (kemerahan), *tumor* (bengkak), *dolor* (nyeri) dan *function laesa* (gangguan fungsi). Oleh karena itu, untuk menekan rasa nyeri, kita menggunakan obat-obatan analgesik (Tan & Rahardja, 2006).

Analgesik atau obat-obat penghilang rasa nyeri adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik dapat meringankan atau menekan nyeri tanpa

menghilangkan kesadaran. Berdasarkan kerja farmakologinya, analgesik dibagi dalam dua kelompok besar yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik (perifer). Analgesik narkotik bekerja secara sentral terhadap sistem saraf pusat (SSP) yang khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat seperti pada kanker. Analgesik non narkotik menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang (Siswandono & Soekardjo, 2000). Golongan analgesik ini juga memiliki sifat antipiretik, antiinflamasi dan antireumatik. Sebagian besar spektrum kerjanya mirip meskipun strukturnya berbeda. Selain itu, tidak mempunyai sifat sedatif ataupun psikotropik sehingga tidak menimbulkan ketergantungan. Hal inilah yang menjadi alasan mengapa analgesik non narkotik banyak digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan nyeri (Mutschler, 1991). Dari berbagai macam obat analgesik, parasetamol merupakan salah satu pilihannya.

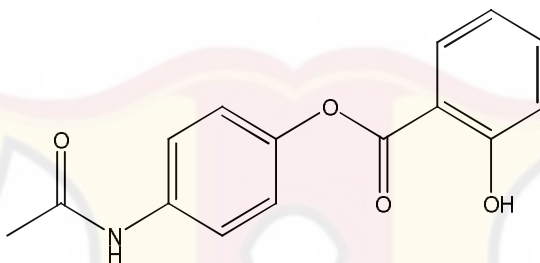
Parasetamol (asetaminofen) merupakan turunan para amino fenol dan secara luas telah digunakan di industri farmasi dan masyarakat sebagai obat analgesik-antipiretik. Parasetamol diabsorpsi cepat oleh saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu 30-60 menit dan dinonaktifkan pada hepar. Parasetamol tidak dianjurkan untuk pemakaian jangka panjang dan dalam dosis besar (dosis toksik), karena obat ini memiliki efek samping yang cukup berbahaya berupa hepatotoksik dan methemoglobinemia. Efek hepatotoksik yang berbahaya terjadi karena metabolisme parasetamol dalam tubuh menghasilkan metabolit reaktif yang disebut N-asetilmidokuinon yang dapat mengikat jaringan hati secara irreversibel sehingga menyebabkan terjadinya nekrosis (Wilmana, 2007; Siswandono & Soekardjo, 2000).

Dewasa ini, upaya pengembangan obat terus dilakukan untuk mendapatkan obat yang ideal. Penggunaan suatu obat dapat dinilai dari efek terapeutik dan efek sampingnya. Obat yang ideal memiliki efek terapi yang

optimum dengan sedikit atau bahkan tidak menimbulkan efek samping yang merugikan saat penggunaannya. Untuk mendapatkan obat baru yang ideal sesuai dengan aktivitas yang dikehendaki, dilakukan metode modifikasi molekul dengan tujuan meningkatkan aktivitas dan selektivitas obat, menurunkan toksisitas atau efek samping, memperpanjang masa kerja obat, meningkatkan kestabilan, kenyamanan penggunaan dan aspek ekonomis obat. Salah satu cara dari metode ini adalah memodifikasi molekul obat yang sudah diketahui aktivitasnya kemudian disintesis dan diuji toksisitasnya (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Sifat fisika kimia berpengaruh besar terhadap aktivitas suatu senyawa pada setiap proses perubahan struktural. Sifat tersebut meliputi lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik berhubungan dengan kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis, sifat elektronik berhubungan dengan proses interaksi obat-reseptor juga kemampuan menembus membran. Sedangkan keserasian dan kekuatan interaksi dari obat-reseptor ditentukan oleh sifat sterik (Siswandono & Soekardjo, 2000).

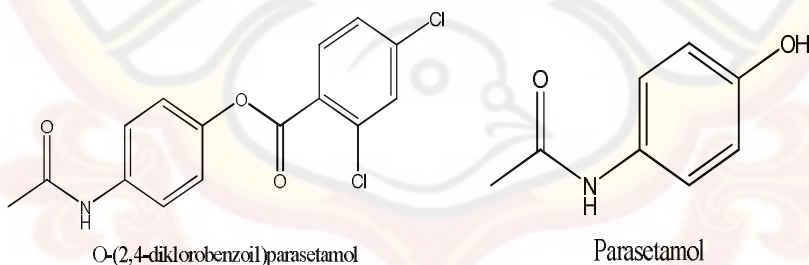
Modifikasi struktur parasetamol yang telah dilakukan antara lain adalah esterifikasi dengan asam salisilat pada gugus hidroksi dari parasetamol, yang ternyata hasil sintesisnya yaitu fenetsal, menunjukkan aktivitas penghilang rasa sakit (analgesik) yang tinggi dan menurunkan toksisitas. Hal ini dimungkinkan karena ester parasetamol mempunyai kelarutan dalam lemak yang lebih besar, sehingga penetrasi membran biologis menjadi lebih baik dan jumlah obat yang berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih besar. Selain itu, adanya gugus ester yang besar memberikan pengaruh halangan ruang pada proses terbentuknya ion imidokuinon, sehingga efek hepatotoksik menjadi lebih rendah (Siswandono & Soekardjo, 2000).



Fenetsal

Gambar 1.1. Struktur senyawa fenetsal.

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan modifikasi struktur parasetamol menjadi O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol (Siswandono, 2010). Atom hidrogen pada gugus hidroksi parasetamol diganti dengan 2,4-diklorobenzoil melalui reaksi asilasi *Schotten-Baumann*. Penambahan gugus 2,4-diklorobenzoil dapat meningkatkan aktivitas karena bersifat lipofil ($\log P$ parasetamol = 0,28, dan $\log P$ O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol = 3,54), sehingga meningkatkan kemampuan senyawa untuk menembus membran. Penambahan gugus tersebut juga dapat meningkatkan kestabilan senyawa dan diharapkan dapat menurunkan efek hepatotoksik.

**Gambar 1.2.** Struktur senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol dan senyawa parasetamol.

Dalam penelitian ini, dilakukan uji efek hepatotoksik dari senyawa O-(2,4diklorobenzoil)parasetamol dengan hewan coba tikus (*Rattus*

norvegicus). Uji dilakukan menggunakan jenis akut dan subakut dengan metode *paracetamol induced hepatotoxicity*.

Uji efek hepatotoksik dilakukan selama 3 hari dengan pemberian dosis toksik (1 g/kg BB) pada sekelompok hewan coba secara oral setiap hari (Trubelt, Siegers and Soltel, 1979). Pengamatannya berupa gejala klinis yang timbul, melalui pemeriksaan SGOT dan SGPT pada awal sebelum perlakuan, 24 jam setelah perlakuan dan hari keempat, jumlah hewan coba yang mati dan pemeriksaan histopatologi organ hati. Sebelum pengujian hepatotoksik, tikus dipuasakan semalam dengan tidak diberi makan namun tetap diberi minum.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol mempunyai efek hepatotoksik yang lebih rendah pada tikus (*Rattus norvegicus*) jika dibanding parasetamol ?

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek hepatotoksik dari senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol pada tikus dan membandingkannya dengan parasetamol.

Hipotesis penelitian ini adalah senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol mempunyai aktivitas hepatotoksik pada tikus yang lebih rendah dibanding parasetamol.

Manfaat dari penelitian ini adalah memperoleh data aktivitas hepatotoksik senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol sebagai data praklinik dan untuk pengembangan lebih lanjut dari senyawa tersebut. Sehingga nantinya setelah melalui uji-uji lebih lanjut seperti uji stabilitas dan uji klinik dapat dijadikan sebagai calon obat baru yang dapat meningkatkan kesehatan masyarakat.