

BAB 1

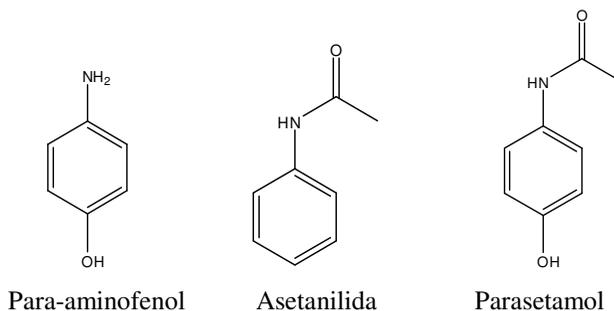
PENDAHULUAN

Demam dapat disebabkan gangguan pusat pengaturan suhu tubuh pada hipotalamus dari kerusakan atau ketidakmampuan untuk menghilangkan peningkatan produksi panas. Keadaan suhu tubuh di atas batas normal ini dapat disebabkan oleh kelainan dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik, juga karena penyakit yang disebabkan oleh bakteri, tumor otak dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heatstroke* (Grollman & Grollman, 1970; Guyton & Hall, 2008). Demam umumnya tidak berbahaya, namun bila demam dengan suhu yang tinggi tidak segera diatasi dapat membahayakan kesehatan.

Salah satu penanganan untuk meredakan demam yaitu dengan pemberian obat penurun panas (antipiretik). Obat antipiretik memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda, tergantung dari gejala penyebab demam tersebut. Demam yang biasanya terjadi karena inflamasi diatasi dengan obat antiinflamasi yang juga memiliki efek antipiretik. Obat antipiretik yang telah luas digunakan untuk menurunkan panas, baik untuk anak-anak maupun orang dewasa yaitu parasetamol (asetaminofen), yang tersedia dalam berbagai macam merek. Parasetamol termasuk dalam golongan obat anti inflamasi non steroid (AINS) memiliki efek analgesik antipiretik dengan efek anti inflamasi lebih rendah dari obat AINS lainnya. Obat AINS memiliki mekanisme menghambat pembentukan prostaglandin sehingga produksi demam dalam tubuh dapat dihambat. Sebagai obat analgesik-antipiretik yang telah banyak digunakan di Indonesia, parasetamol digunakan sebagai alternatif dari asam asetil salisilat (aspirin)

karena tidak menyebabkan efek samping pada saluran cerna (Goodman & Gillman, 2006; Siswandono & Soekardjo, 2000).

Perkembangan penelitian dalam bidang pengembangan obat terbaru bertujuan mendapatkan obat baru dengan aktivitas lebih baik dan efek samping minimal (aman digunakan). Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat-sifat fisikokimianya, yaitu sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik berperan dalam penembusan membran biologis sehingga distribusi obat lebih baik. Sifat elektronik berperan dalam distribusi obat dan terjadinya ikatan obat dengan reseptor. Untuk berinteraksi dengan reseptor, molekul harus mencapai sisi reseptor dan spesifik. Untuk berinteraksi secara spesifik faktor sterik memegang peran penting dalam menentukan efisiensi interaksi obat dengan reseptor. Salah satu cara meningkatkan aktivitas biologis dan mengurangi efek samping yaitu melakukan modifikasi struktur (Siswandono & Soekardjo, 1995).

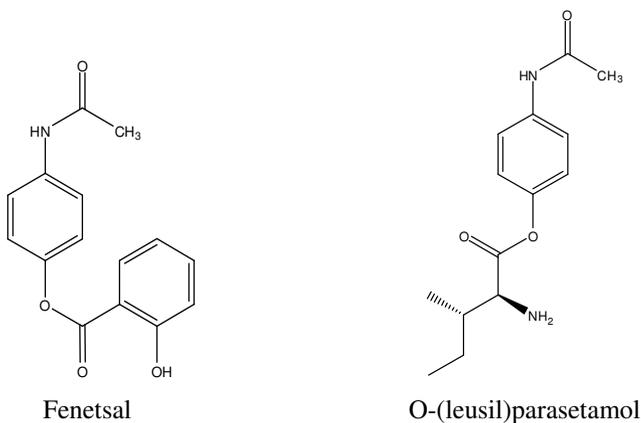


Gambar 1.1 Para-aminofenol, Asetanilida dan Parasetamol
(ChemDraw Ultra, 2006).

Turunan para-aminofenol (Gambar 1.1) memiliki efek analgesik-antipiretik. Modifikasi struktur untuk obat turunan para-aminofenol telah dilakukan sejak lama, pertama ditemukan asetanilida (Gambar 1.1) pada 1886 sebagai antipiretik, namun dibuktikan bersifat toksik menyebabkan

pembentukan methemoglobin dan mempengaruhi jantung, dan tidak digunakan lagi. Kemudian beberapa penelitian dan pengujian dilakukan untuk mendapatkan senyawa baru yang memberikan aktivitas lebih tinggi dengan efek samping yang lebih rendah (Goodman & Gilman, 2006; Siswandono & Soekardjo, 2000). Turunan para-aminofenol lain yaitu fenasetin dan asetaminofen/parasetamol. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Fenasetin dapat menyebabkan anemia hemolitik, terutama pada pemakaian jangka panjang. Salah satu alasan fenasetin jarang digunakan lagi, karena diteliti penggunaannya berbanding lurus dengan kejadian nefropati analgesik (Ganiswara, 1995). Parasetamol (Gambar 1.1) pada dosis terapi relatif aman tetapi pada dosis yang lebih besar dan pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan nekrosis hati. Hal ini disebabkan parasetamol mengalami N-hidroksilasi membentuk N-hidroksi asetaminofen dan secara spontan mengalami dehidrasi pada gugus N-hidroksilamid, menghasilkan N-asetilimidokuinon yang sangat reaktif. N-asetilimidokuinon membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul hati sehingga terjadi nekrosis hati (Siswandono & Soekardjo, 1995).

Pengembangan obat terus berlanjut untuk meningkatkan aktivitas, yaitu senyawa fenetsal (Gambar 1.2) yang merupakan hasil ester salisil dari parasetamol pada gugus hidroksinya. Fenetsal memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar dibanding parasetamol, di mana kelarutan dalam lemak lebih besar, sehingga kemampuan penembusan membran biologis meningkat yang dapat meningkatkan interaksi obat dengan reseptor. Selain meningkatkan efek, fenetsal juga memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan parasetamol (Siswandono & Soekardjo, 2000).



Gambar 1.2 Fenetsal dan O-(leusil)parasetamol (Siswandono & Soekardjo, 2000; Gani, 2012).

Modifikasi struktur parasetamol yang diteliti pada tahun 2012 yaitu penambahan leusil pada gugus hidroksi parasetamol membentuk senyawa O-(leusil)parasetamol. Tujuan penambahan leusil untuk meningkatkan kelarutan obat dalam lemak ($\log P$), sehingga lebih mudah menembus membran biologis yang juga akan meningkatkan aktivitas biologisnya. Secara teoritis nilai $\log P$ senyawa O-(leusil)parasetamol sebesar 1,24; lebih besar dari nilai $\log P$ parasetamol yaitu 0,28 (Chem Draw Ultra 2006). Selain itu diharapkan penambahan gugus asam amino leusin juga untuk mengurangi efek kerusakan hati, karena tidak terbentuk metabolit N-asetilimidokuinon. Senyawa tersebut telah disintesis dan diuji aktivitas analgesiknya pada mencit (*Mus musculus*) dengan metode *hot plate* dan menunjukkan efek yang lebih tinggi dibandingkan dengan parasetamol, meskipun tidak berbeda signifikan (Gani, 2012).

Dalam penelitian ini, dilakukan uji aktivitas antipiretik dari senyawa O-(leusil)parasetamol. Pengujian aktivitas antipiretik akan dilakukan pada hewan coba. Pengujian tahap pra klinik ini dilakukan untuk

mengetahui keamanan, rentang dosis efektif dan aktivitas farmakologi secara umum. Pengujian dilakukan pada rute dan senyawa yang telah diketahui karakteristiknya (struktur, profil kemurnian, stabilitas, serta metode analisis) (Maddison, 2008). Hewan coba yang dapat digunakan adalah kelinci, tikus maupun mencit. Hewan coba yang digunakan sesuai kebutuhan baik rupa dan jenisnya. Mencit merupakan hewan coba berukuran kecil dan mudah dikembangbiakkan dan diperoleh. Mencit (*Mus musculus*) yang digunakan adalah mencit jantan. Pengujian antipiretik pada mencitpun telah dilakukan pada beberapa penelitian (Kang, *et al.*, 2008; Rafatullah, *et al.*, 2009).

Hewan coba terlebih dahulu diinduksi untuk meningkatkan suhu tubuhnya, baru kemudian diberi senyawa uji untuk mengetahui adanya efek antipiretik. Pengukuran suhu tubuh, dapat dilakukan secara oral (mulut), aksila (ketiak), rektum dan melalui gendang telinga. Banyak faktor yang mempengaruhi pengukuran suhu secara oral dan aksila (Guyton, 1997). Pengukuran suhu secara rektum telah banyak dilakukan dalam penelitian antipiretik, namun pengoperasiannya haruslah tepat, agar tidak menimbulkan luka maupun stress pada hewan coba, karena pada penggunaan berulang dapat menyebabkan kematian pada hewan coba (Suckow, *et al.*, 2001). Pengukuran suhu melalui gendang telinga menjadi pilihan dalam penelitian ini karena peka terhadap perubahan suhu inti tubuh. Pengukuran menggunakan *infrared ear thermometer* merupakan metode yang cepat, mudah dan tidak melukai hewan coba (Suckow, *et al.*, 2001). Penelitian klinis pun menunjukkan gendang telinga adalah bagian yang baik untuk mengetahui suhu tubuh, sebab terdapat aliran darah ke hipotalamus sama dengan aliran darah ke membran timpani pada gendang telinga (Anonim, 2002).

Penginduksi demam yang dapat digunakan dalam pengujian aktivitas antipiretik adalah lipopolisakarida, *yeast* (ragi) dan pepton. Pada dasarnya induksi demam berasal dari infeksi zat atau benda asing dalam tubuh yang menyebabkan respon sistem imun pada sel-sel fagosit untuk mengeliminasi zat tersebut. Di dalam prosesnya benda asing yang masuk ke dalam tubuh sebagian besar menjadi protein. Sebagian besar protein dan hasil pemecahan protein menyebabkan peningkatan *set point* pada termostat hipotalamus sehingga terjadi peningkatan suhu tubuh (Guyton & Hall, 2008). Zat yang menimbulkan efek seperti ini disebut pirogen. Penginduksi demam yang digunakan dalam penelitian ini adalah pepton. Pepton merupakan protein yang terhidrolisa, poten sebagai pemicu demam dan tidak mempunyai sifat toksik (Hoover, 1975). Pada beberapa penelitian telah digunakan sebagai penginduksi demam (Barnes, 1964, Amila, *et al.*, 2008)

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan permasalahan dari penelitian ini adalah: Apakah senyawa O-(leusil)parasetamol mempunyai aktivitas antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan dan bagaimana aktivitasnya jika dibandingkan dengan parasetamol?

Tujuan daripada penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antipiretik dari senyawa O-(leusil)parasetamol dengan induksi pepton pada mencit (*Mus musculus*) jantan dan membandingkannya dengan aktivitas antipiretik parasetamol.

Hipotesis penelitian ini, yaitu senyawa O-(leusil)parasetamol mempunyai aktivitas antipiretik yang lebih tinggi dibandingkan aktivitas parasetamol.

Dari hasil penelitian ini diharapkan senyawa O-(leusil)parasetamol mempunyai aktivitas antipiretik lebih tinggi dibandingkan dengan parasetamol, sehingga nantinya setelah melalui uji lebih lanjut dapat dijadikan sebagai calon obat antipiretik dalam upaya meningkatkan kesehatan masyarakat.