

## BAB 1

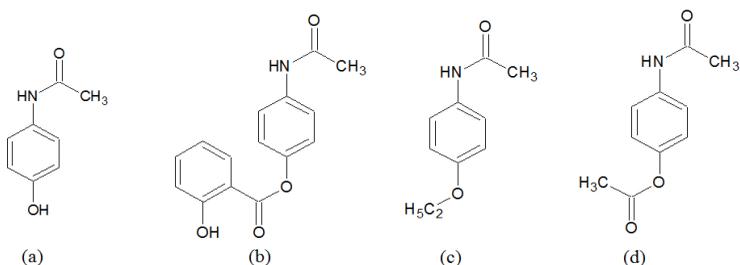
### PENDAHULUAN

Dewasa ini, kesadaran masyarakat akan pentingnya kesehatan mulai meningkat. Tak jarang masyarakat membeli obat-obat bebas dan bebas terbatas yang banyak dijumpai di apotek, sesuai gejala yang muncul. Rasa nyeri merupakan salah satu gejala penyakit yang sering timbul pada manusia sebagai tanda kerusakan jaringan. Nyeri merupakan suatu fenomena umum yang dapat dirasakan manusia, dan bahkan hewan-hewan vertebrata. Umumnya, rasa nyeri yang timbul dapat diatasi menggunakan obat-obatan analgesik. Rasa nyeri dapat terjadi karena ada stimulasi pada saraf sensori *effeient* atau stimulasi pada reseptor nyeri karena bermacam sebab, seperti panas atau tekanan, sehingga menghasilkan peptida seperti enkefalin dan endorfin yang dapat berikatan dengan reseptor tersebut (Vogel, 2008).

Secara umum, obat yang mampu menghilangkan rasa sakit atau nyeri tanpa menyebabkan tidur atau kehilangan kesadaran disebut sebagai obat analgesik (Katzung, 2002). Analgesik umumnya dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu analgesik opioid dan analgesik non-opioid (analgesik-antipiretik) yang lebih banyak dikenal dengan *Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) (Wilson *et al.*, 1979). Analgesik opioid mampu mengikat reseptor khusus yang terutama terletak pada daerah otak dan korda spinalis yang terlibat dalam transmisi dan modulasi rasa nyeri (Katzung, 2002), sedangkan obat-obatan NSAIDs mampu menghambat sintesis prostaglandin (PG), dengan cara menghambat enzim yang berperan dalam sintesis prostaglandin yaitu *cyclooxygenases* (COXs) (Brunton *et al.*, 2011).

Salah satu contoh obat analgesik antipiretik yang sering dijumpai di pasaran adalah parasetamol. Pada dosis yang normal (300 mg – 1 g tiap kali pemakaian, dengan pemakaian maksimum 4 g per hari) parasetamol relatif aman dan tidak toksik (Ganiswara, 1995), tetapi pada dosis tinggi (>10 g) dapat menimbulkan nekrosis hati (Botting, 2000). Hal ini disebabkan karena parasetamol mengalami *N*-hidroksilasi membentuk *N*-hidroksiasetaminofen dan secara spontan mengalami dehidrasi pada gugus *N*-hidroksilamid, menghasilkan *N*-asetilimidokuinon yang sangat reaktif. *N*-asetilimidokuinon inilah yang dapat membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul hati sehingga terjadi nekrosis (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Menurut Susilowati dan Handayani (2006), modifikasi struktur parasetamol dapat dilakukan pada gugus amino, gugus hidroksi fenolik, atau pada kedua gugus amino dan hidroksinya. Beberapa contoh modifikasi struktur parasetamol yang pernah dilakukan adalah dengan mengesterifikasikan asam salisilat dan parasetamol pada gugus hidroksinya yang menghasilkan fenetsal, atau dengan mengeterifikasikan gugus etil pada gugus hidroksinya yang menghasilkan fenasetin, yang terbukti memiliki aktivitas analgesik lebih besar daripada parasetamol (Gambar 1.1).



**Gambar 1.1**

(a) Struktur parasetamol (Depatemen Kesehatan RI, 1995), (b) fenetsal (Siswandono dan Soekardjo, 2000), (c) fenasetin (Siswandono dan Soekardjo, 2000), (d) *O*-Asetilparasetamol (*Chem Draw Office Ultra*, 2006).

Hal ini disebabkan karena penambahan gugus-gugus pada struktur parasetamol tersebut menyebabkan perubahan sifat kimia fisika senyawa, yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik berperan pada kemampuan senyawa obat untuk menembus membran biologis manusia yang sebagian besar tersusun atas fosfolipid. Sifat elektronik berperan dalam pendistribusian senyawa obat di dalam tubuh serta dalam proses pembentukan ikatan molekul obat dengan reseptor spesifiknya, sedangkan efek sterik berperan dalam penentuan efisiensi interaksi obat-reseptor hingga timbulnya respon biologis. Selain untuk meningkatkan aktivitas analgesik parasetamol, modifikasi struktur parasetamol pada gugus hidroksi juga terbukti mampu menurunkan toksisitasnya, karena penambahan gugus tersebut akan menghilangkan kemampuan pembentukan *N*-asetilimidokuinon sehingga efek hepatotoksiknya menjadi lebih rendah (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Atas dasar uraian di atas, maka pada penelitian ini disintesis senyawa *O*-(asetil)parasetamol yang dibuat dengan mereaksikan asetil klorida dan parasetamol berdasarkan reaksi *Schotten-Baumann*, dan senyawa tersebut diuji aktivitas analgesiknya pada mencit (*Mus musculus*). Penambahan gugus asetil dapat meningkatkan nilai log P parasetamol. Parasetamol memiliki nilai log P = 0,28 sedangkan senyawa *O*-(asetil)parasetamol memiliki nilai log P = 0,53 (*Chem Draw Office Ultra*, 2006). Seiring dengan meningkatnya nilai log P, lipofilisitas senyawa *O*-(asetil)parasetamol akan meningkat pula sehingga menyebabkan senyawa lebih mudah menembus membran biologis dan diharapkan mampu meningkatkan efek analgesiknya.

Senyawa hasil sintesis diuji organoleptisnya, dan kemurnian senyawa diuji dengan menggunakan penentuan titik leleh dan kromatografi lapis tipis. Setelah senyawa hasil sintesis dinyatakan murni, maka

dilanjutkan dengan konfirmasi struktur menggunakan spektrofotometri inframerah dan spektrometer  $^1\text{H-NMR}$ .

Pengujian analgesik dapat dilakukan dengan bermacam metode, seperti *Haffner's Tail Clip Method* yakni dengan mengamati terjadinya fenomena *straub* pada ekor mencit yang akan muncul sebagai tanda spesifik pemberian analgesik opioid, *Writhing Test* yakni dengan menyuntikkan bahan penginduksi nyeri pada hewan coba, dan *Hot Plate* yakni dengan memberikan induksi panas pada hewan coba dengan cara meletakkannya pada plat elektrik yang suhunya dapat diatur. Dalam penelitian ini, pengujian aktivitas analgesik digunakan metode *Hot Plate*, dimana area yang sensitif terhadap panas dari mencit, yaitu telapak kaki mencit distimulasi menggunakan panas dari sinar infra merah yang terletak di bawah plat pada suhu 55-56°C. Mencit akan merespons panas tersebut dengan gerakan menarik kaki dari sumber panas atau menjilat telapak kakinya (Vogel, 2008). Alasan pemilihan metode tersebut karena metode *Hot Plate* memiliki ketelitian alat yang baik, serta lebih mudah dioperasikan dan sederhana prosedur kerjanya.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dibuat rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *O*-(asetil)parasetamol dapat disintesis melalui reaksi esterifikasi antara parasetamol dan asetil klorida ?
2. Apakah senyawa *O*-(asetil)parasetamol hasil sintesis memiliki aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) dan bagaimana aktivitasnya bila dibandingkan dengan parasetamol ?

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan senyawa *O*-(asetil)parasetamol dengan mereaksikan parasetamol dan asetil klorida, dan untuk mengetahui aktivitas analgesik *O*-(asetil)parasetamol serta membandingkannya dengan parasetamol.

Hipotesis penelitian ini adalah senyawa *O*-(asetil)parasetamol yang disintesis melalui reaksi asilasi antara parasetamol dan asam klorida dan memiliki aktivitas yang lebih besar dari parasetamol.

Sehubungan dengan berlangsungnya penelitian ini, diharapkan peneliti mampu memperoleh senyawa baru *O*-(asetil)parasetamol yang memiliki efek analgesik yang lebih besar dari parasetamol dengan efek samping yang lebih rendah, sehingga nantinya setelah melalui pengujian lebih lanjut senyawa ini dapat dijadikan sebagai calon obat analgesik baru dalam upaya meningkatkan kesehatan masyarakat.