

BAB I

PENDAHULUAN

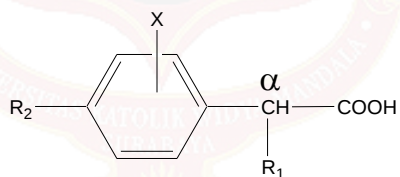
1.1. Latar Belakang Masalah

Semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, menyebabkan usaha penelitian untuk mencari senyawa baru semakin berkembang dengan pesat. Tumbuhan merupakan sumber senyawa bioaktif alami yang potensial dalam pencarian senyawa baru. Asam sinamat adalah senyawa bahan alam yang terdapat dalam berbagai tanaman, misalnya mesoyi (*Messia aromatica Becc*) dan kemenyan (*Styrax sp.*). Selain dari tumbuhan, asam sinamat dapat diperoleh dengan mereaksikan benzaldehida dan asam malonat, atau yang dikenal sebagai reaksi Knoevenagel. Senyawa ini memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain antibakteri, anestetik, antiinflamasi, antispasmodik, antimutagenik, fungisid, herbisid (Duke, 2004) serta penghambat enzim tirosinase (Tan *et al*, 2002). Salah satu strategi penting dalam pengembangan obat baru adalah dengan cara membuat turunan-turunan dari senyawa yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Berdasarkan Glyglewsky (1974) dan Shen (1981) dinyatakan pula bahwa struktur asam sinamat juga memenuhi syarat untuk dikembangkan sebagai senyawa analgesik-antiinflamasi. Amida tersier dari asam 3,4-dimetoksisinamat yang merupakan salah satu turunan asam sinamat dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik (Yesilada *et al*, 1996). Asam *p*-metoksisinamat, yang

dapat diperoleh dari hidrolisis etil *p*-metoksisinamat, dilaporkan memiliki aktivitas analgesik (Sadono, 2001).

Berdasarkan struktur kimianya, asam sinamat dianggap mempunyai aktivitas antiinflamasi, karena kemiripan struktur asam sinamat dengan obat anti radang turunan asam arilpropionat. Namun obat antiradang turunan arilpropionat memiliki aktivitas antiradang yang lemah, maka dipilih obat antiradang turunan arilasetat yang juga memiliki struktur yang mirip dengan asam sinamat dan memiliki aktivitas antiradang yang kuat. Gambaran umum struktur turunan arilasetat adalah mempunyai gugus karboksil atau ekivalennya seperti asam enolat, asam hidroksamat, sulfonamid dan tetrasol, yang terpisah oleh satu atom C dari inti aromatik datar; gugus α -metil pada rantai samping asetat dapat meningkatkan aktivitas antiradangnya; mempunyai gugus hidrofob yang terikat pada atom C inti aromatik pada posisi meta atau para gugus asetat, turunan ester atau amida juga mempunyai aktivitas antiradang karena secara *in vivo* dihidrolisis menjadi bentuk asamnya (Siswandono dan Soekardjo, 2000).



Gambar 1.1. Struktur umum antiradang turunan arilasetat

Keterangan:

R1 : gugus alkil : turunan asam fenilasetat

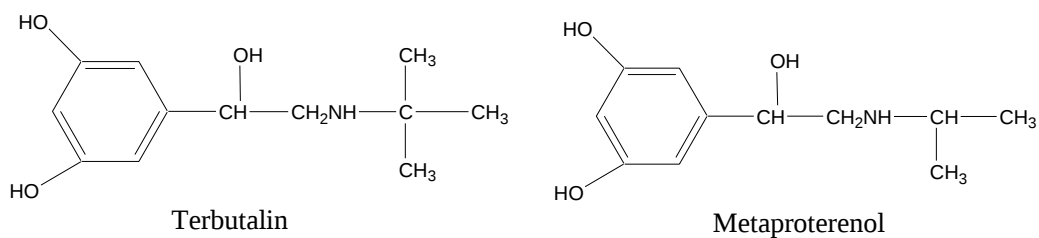
R2 : gugus yang bersifat hidrofob

X : gugus yang bersifat elektronegatif (F atau Cl) yang terletak pada posisi meta dari rantai samping.

Pada penelitian terdahulu (Rudyanto dan Hartanti, 2008), untuk tujuan lain telah disintesis asam sinamat dan beberapa turunannya, yakni asam 4-butoksisinamat, asam 4-n-butilsinamat, asam 4-*t*-butilsinamat, asam 4-fenilsinamat, asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinamat, dan asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat.

Gugus *n*-butil, *t*-butil, butoksi, fenil, dan metoksi pada turunan asam sinamat secara teoritis dapat meningkatkan lipofilitas senyawa dan sifat sterik, sehingga diharapkan dapat meningkatkan aktivitasnya, khusus terkait dengan efek antiinflamasi yang dimiliki oleh senyawa asal yaitu asam sinamat. Peningkatan lipofilitas senyawa menyebabkan semakin mudah menembus membran sel yang kemudian didistribusikan ke seluruh tubuh. Sifat sterik mempengaruhi keserasian dan kekuatan interaksi obat-reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Gugus *t*-butil sendiri dapat meningkatkan aktivitas bronkodilator seperti yang terlihat pada obat terbutalin dan metaproterenol. Kedua obat tersebut memiliki struktur yang analog dan digunakan sebagai bronkodilator pada pengobatan asma. Terbutalin memiliki gugus *t*-butil yang terikat pada amina, sedangkan metaproterenol memiliki gugus isopropil yang terikat pada amina seperti yang terlihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 1.2. Struktur terbutalin dan metaproterenol

Aktivitas bronkodilator terbutalin lebih tinggi daripada aktivitas metaproterenol, hal ini terlihat dari dosis terapi yang digunakan yaitu 2,5-5 mg 2-3dd untuk terbutalin dan 20 mg 4dd untuk metaproterenol. Kedua obat ini telah beredar di pasaran dalam bentuk garam sulfat dengan nama Bricasma (terbutalin sulfat) dan Alupent (metaproterenol sulfat) (Martindale 34th, 2005).

Penelitian terhadap obat-obat antiinflamasi dilakukan secara terus-menerus untuk menemukan senyawa yang memiliki aktivitas anti radang tinggi dengan efek samping yang rendah, juga untuk meningkatkan potensi obat-obat yang sudah ada melalui sintesis senyawa baru. Obat antiinflamasi yang sering digunakan pada saat ini adalah asam mefenamat, asam propionat yang merupakan obat antiinflamasi ringan, derivat indol asam asetat, derivat asam asetat dan derivat piroksikam yang merupakan obat antiinflamasi kuat. Obat-obat antiinflamasi yang beredar di masyarakat memiliki beberapa kelemahan, yaitu efek samping yang merugikan, misalnya asam salisilat yang dapat menimbulkan iritasi lambung dan pendarahan; turunan asam propionat (ibuprofen, fenbufen dan naproxen) memiliki efek samping paling kecil; obat-obat non steroid yang lain seperti indometasin dan fenilbutason memiliki efek samping yang tidak diinginkan yaitu *ulceration*, perdarahan lambung dan anemia aplastik (Neal, 2002).

Inflamasi merupakan penyakit yang banyak terjadi di masyarakat, sehingga upaya untuk menemukan obat antiinflamasi baru layak untuk dilakukan. Dari penelitian ini, diharapkan dapat diketahui aktivitas antiinflamasi senyawa asam 4-t-butilsinamat dengan kontrol positif natrium diklofenak. Natrium diklofenak sendiri

merupakan obat antiinflamasi kuat yang sering digunakan. Dosis natrium diklofenak yang digunakan sebagai kontrol positif pada penentuan aktivitas antiinflamasi adalah 0,9 mg/200g BB (Esvandary, 2006). Asam sinamat (p.a) digunakan sebagai pembanding, sehingga dapat diketahui pengaruh penambahan gugus *t*-butil pada posisi *para*- terhadap aktivitas antiinflamasi asam sinamat dengan membandingkan harga ED₅₀ dari masing-masing senyawa.

Untuk pengujian aktivitas antiinflamasi, digunakan metode “*Rat Paw Oedema*” yang cukup akurat untuk senyawa uji yang belum diketahui aktivitas antiinflamasinya, dan merupakan metode pengujian awal dan sederhana untuk skrining aktivitas antiinflamasi. Data yang didapatkan dianalisis dengan menggunakan anava satu arah yang dilanjutkan dengan uji HSD (*Honestly Significant Difference*) 5% untuk melihat perbedaan bermakna pada masing-masing kelompok dosis. Dilakukan perhitungan ED₅₀ (*effective dose 50%*) yaitu dosis yang dapat memberikan hambatan radang sebesar 50% (% inhibisi radang = 50%).

1.2. Rumusan masalah

- a. Apakah asam 4-*t*-butilsinamat memiliki aktivitas antiinflamasi dan bagaimana aktivitasnya bila dibandingkan dengan natrium diklofenak?
- b. Apakah penambahan gugus *t*-butil pada posisi *para*- dapat meningkatkan aktivitas antiinflamasi asam sinamat bila ditinjau dari harga ED₅₀ dan mula kerja?

1.3. Tujuan penelitian

- a. Menentukan aktivitas antiinflamasi asam 4-*t*-butilsinamat jika dibandingkan dengan natrium diklofenak.
- b. Melihat pengaruh penambahan gugus *t*-butil pada posisi *para*- terhadap aktivitas antiinflamasi asam sinamat bila ditinjau dari harga ED₅₀ dan mula kerja.

1.4. Hipotesis penelitian

- a. Asam 4-*t*-butilsinamat memiliki aktivitas antiinflamasi jika dibandingkan dengan natrium diklofenak.
- b. Gugus *t*-butil pada posisi *para*- dapat meningkatkan aktivitas antiinflamasi asam sinamat bila ditinjau dari harga ED₅₀ dan mula kerja.

1.5. Manfaat penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat digunakan untuk memperoleh aktifitas antiinflamasi baru dari turunan asam sinamat yang dapat diuji lebih lanjut misalnya dengan pengujian toksisitas akut, sub akut dan kronis, juga pengujian farmakokinetik obat untuk dikembangkan menjadi calon obat antiinflamasi baru.