

BAB 1

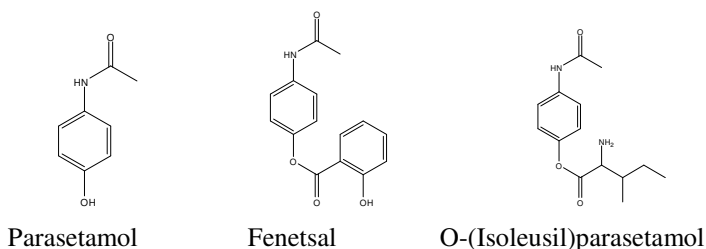
PENDAHULUAN

Demam merupakan keadaan dimana suhu tubuh menunjukkan peningkatan dari suhu tubuh normal. Banyak peristiwa yang dapat menyebabkan demam antara lain adanya penyakit yang disebabkan bakteri (Guyton, 2008) ataupun adanya inflamasi atau penolakan dari tubuh terhadap substansi asing yang masuk ke dalam tubuh (Brunton, 2006). Untuk mengatasi demam, biasanya digunakan antipiretik dimana antipiretik bekerja menurunkan panas dengan mekanisme yang berbeda-beda. Antipiretik yang secara luas sering digunakan oleh masyarakat adalah Parasetamol (acetaminophen).

Sebagai obat antipiretik, parasetamol memiliki afinitas yang baik karena mampu menurunkan suhu tubuh ke keadaan normal. Namun, parasetamol juga memiliki kelemahan yaitu pada dosis besar dan pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan hati atau hepatotoksik. Kerusakan hati yang disebabkan oleh parasetamol dikarenakan parasetamol mengalami metabolisme dalam tubuh yang mampu mengubah parasetamol menjadi 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

lipofik 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. 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 aktivitas yang lebih rendah dibanding parasetamol (Gambar 1.1). Pada tahun 2012 telah dilakukan penelitian modifikasi struktur dengan penambahan isoleusin dengan reaksi asilasi menjadi senyawa O-(isoleusil)parasetamol serta pengujian aktifitas analgesik (Parwitha, 2012).



Gambar 1.1 Parasetamol dan O-(Isoleusil)parasetamol
(Parwitha, 2012, Siswandono, Soekardjo, 1995).

Berdasarkan hasil uji aktivitas analgesik, menunjukkan bahwa O-(isoleusil)parasetamol memiliki aktivitas yang tidak berbeda signifikan dengan aktivitas analgesik yang parasetamol (Parwitha, 2012). Secara teoritis penambahan gugus isoleusil akan meningkatkan kerja parasetamol karena selain mengurangi efek samping hepatotoksik, gugus isoleusil juga meningkatkan nilai log P parasetamol sehingga lebih mudah menembus membran biologis. Log P parasetamol sebesar 0,28 sedangkan senyawa O-

(isoleusil)parasetamol 1,24 (Chem Draw Office Ultra 2006) yang berarti secara teoritis O-(isoleusil)parasetamol memiliki kemampuan untuk penembusan membran yang lebih baik karena peningkatan sifat lipofilitas.

Dalam penelitian ini dilakukan uji aktivitas antipiretik dari senyawa O-(isoleusil)parasetamol. Pengujian aktivitas antipiretik dapat dilakukan dengan beberapa metode yakni dengan induksi pepton, induksi *yeast* (ragi) dan induksi LPS (Lipopolisakarida). Ketiga senyawa pepton, *yeast* dan LPS bersifat pirogen sehingga mampu meningkatkan suhu tubuh hewan coba. Pengujian dengan *yeast* menggunakan hewan coba tikus dan perlu penjagaan suhu ruangan tempat penelitian pada suhu konstan (Vogel, 2008). Pengujian menggunakan LPS menggunakan hewan coba kelinci untuk pengujiannya dan penginduksian dengan jalur *intra vena* (Vogel, 2008), sedang induksi pepton menggunakan hewan coba mencit dan setelah suhu naik dapat dilakukan pengukuran untuk aktivitas antipiretik senyawa uji (Barnes, 1964). Pepton merupakan protein yang terhidrolisa, poten sebagai pemicu demam dan tidak mempunyai sifat toksik (Hoover, 1975). Pengujian aktifitas dilakukan dengan cara induksi pepton secara *subcutan* untuk meningkatkan suhu tubuh hewan coba, kemudian O-(isoleusil)parasetamol diberikan secara *intra peritoneal* dan sebagai pembanding digunakan parasetamol. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan. Pengukuran suhu tubuh mencit dilakukan melalui telinga dengan menggunakan B-Braun *ear thermometer*. Pemilihan pengukuran suhu tubuh melalui telinga karena aliran darah yang mengalir ke hipotalamus sama dengan aliran darah yang mengalir ke membran timpani gendang telinga sehingga pengukuran melalui telinga bisa menunjukkan suhu tubuh yang lebih akurat (Anonim, 2002).

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan permasalahan dari penelitian ini adalah: Apakah senyawa O-(isoleusil)parasetamol mempunyai aktivitas antipiretik terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan dan bagaimana aktivitasnya bila dibandingkan dengan parasetamol?

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

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

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