BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pada umumnya, sebagian besar penyakit seringkali menimbulkan rasa nyeri. Walaupun nyeri ini sering berfungsi untuk mengingatkan dan melindungi serta memudahkan diagnosis, namun pasien merasakannya sebagai hal yang tidak mengenakkan dan bahkan menyiksa, sehingga berusaha untuk bebas darinya (Mutschler, 1991). Rasa nyeri kerap kali membuat orang merasa tidak nyaman, tersiksa. Rangsangan yang dapat menimbulkan nyeri meliputi rangsangan mekanis, kimiawi, dan fisika (listrik dan kalor). Rangsangan tersebut menimbulkan kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu (mediator-mediator nyeri) seperti prostaglandin, bradikinin, serotonin, leukotrien, dan histamin. Mediator–mediator nyeri tersebut dilepas dari sel-sel yang rusak (Tan & Rahardja, 2008).

Berbagai cara digunakan untuk mengurangi rasa nyeri tersebut, salah satunya dengan pemberian obat yang berkhasiat sebagai analgesik. Analgesik merupakan kelompok obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Berdasarkan mekanisme kerjanya, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu, golongan analgesik narkotik dan analgesik perifer (analgesik non narkotik). Analgesik non narkotik sering disebut analgesik ringan karena digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai sedang (Siswandono & Soekardjo, 2008).

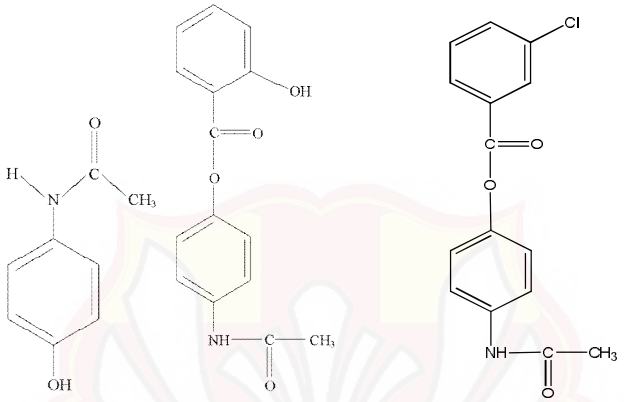
Parasetamol (asetaminofen) merupakan analgesik yang populer dan banyak digunakan di Indonesia. Selain memiliki kerja tambahan sebagai antipiretik dan tidak mengiritasi lambung, obat ini dinilai aman bagi

wanita hamil dan menyusui (Tan & Rahardja, 2008). Pada dosis terapi, parasetamol relatif aman digunakan, tetapi pada dosis besar dan pemakaian jangka panjang, dapat mengakibatkan kerusakan sel hati (nekrosis) dan *methaemoglobinemia*. Efek hepatotoksiknya adalah akibat dari terbentuknya *N-asetilimidokuinon*, yang merupakan metabolit reaktif sebagai hasil metabolisme dalam tubuh. *N-asetilimidokuinon* ini mengikat makromolekul di hati secara irreversibel (Katzung, 2002). Karena efek hepatotoksik tersebut, maka perlu dilakukan sintesis untuk memodifikasi struktur dari parasetamol sehingga menghasilkan senyawa obat yang lebih mampu untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan serta dapat meningkatkan aktivitas kerja obat tersebut (Purwanto & Susilowati, 2000).

Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat kimia fisikanya, yaitu sifat lipofilik, elektronik, dan sterik. Sifat lipofilik berpengaruh terhadap kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis. Sifat elektronik berhubungan dengan proses interaksi obat-reseptor dan juga kemampuan penembusan membran, sedangkan sifat sterik menentukan keserasian dan kekuatan interaksi obat-reseptor (Thomas, 2003).

Untuk mendapatkan senyawa turunan parasetamol dengan aktivitas analgesik yang optimal dan efek samping yang minimal, telah dilakukan sintesis sebelumnya dari senyawa O-(3-klorobenzoil) parasetamol melalui reaksi asilasi Schotten-Baumann, yaitu dengan mereaksikan parasetamol dengan 3 klorobenzoil klorida (Suryadi, 2007). Senyawa O-(3-klorobenzoil) parasetamol (gambar 1.1) dapat memberikan efek analgesik yang lebih besar dibandingan dengan parasetamol karena memiliki sifat lipofilik, elektronik, dan sterik yang lebih besar sehingga penembusan ke dalam membran biologis lebih mudah, jumlah obat yang berinteraksi

dengan reseptor lebih besar dan interaksi obat-reseptor menjadi lebih serasi (Thomas, 2003).



Parasetamol Fenetsal O-(3-klorobenzoil) parasetamol

Gambar 1.1. Struktur parasetamol, fenetsal dan O-(3-klorobenzoil) parasetamol (Purwanto&Susilowati, 2000).

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan modifikasi struktur senyawa parasetamol secara esterifikasi dengan asam salisilat pada gugus hidroksinya, yang menghasilkan senyawa hasil sintesis yaitu fenetsal (gambar 1.1). Senyawa tersebut menunjukkan aktivitas analgesik yang lebih besar dan juga efek toksisitasnya menurun. Hal tersebut terjadi karena gugus ester parasetamol mempunyai kelarutan dalam lemak yang lebih besar, dan jumlah obat yang bereaksi dengan reseptor menjadi lebih besar. Selain itu, gugus ester yang besar memberikan pengaruh halang ruang dan memperkecil peluang proses pembentukkan ion imidokuinon, sehingga diharapkan efek hepatotoksik juga menjadi lebih rendah (Purwanto & Susilowati, 2000).

Pengujian-pengujian yang dilakukan terhadap senyawa hasil sintesis yang telah dilakukan sebelumnya adalah uji kemurnian dengan

metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dan penentuan titik lebur. Pengujian tersebut dilakukan guna mengecek, apakah senyawa tersebut mengalami perubahan yang signifikan atau tidak. Setelah pengujian-pengujian di atas, kemudian dilakukan pengujian aktivitas analgesik terhadap mencit sebagai hewan coba. Pengujian aktivitas analgesik dapat dilakukan menggunakan beberapa metode yaitu metode stimulasi kimia (*writhing test*), metode stimulasi listrik, metode stimulasi panas (*hot plate*) dan metode stimulasi mekanis (Vogel, 2008).

Pada penelitian ini digunakan metode *hot plate* dengan uji plantar karena cepat, sederhana dan hasilnya reprodusibel (Vogel, 2008). Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) galur Swiss Webster karena memiliki beberapa keuntungan yaitu, lebih ekonomis, ukuran kecil, dan dasar fisiologisnya mendekati manusia yaitu sama-sama mamalia. Mencit yang digunakan adalah mencit jantan dengan umur 2-3 bulan dan berat 20-30 gram. Mencit jantan digunakan dengan alasan mencit jantan tidak mengalami siklus estrus sehingga sampel menjadi homogen, mudah dikendalikan dan hasilnya diharapkan akan lebih akurat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang permasalahan maka masalah penelitian yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut:

Apakah senyawa O-(3-Klorobenzoil) parasetamol memiliki aktivitas analgesik dibanding parasetamol yang diuji dengan metode panas (*hot plate*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Dari rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

Mengetahui aktivitas analgesik senyawa O-(3-Klorobenzoil) parasetamol dan membandingkan dengan parasetamol yang diuji dengan metode panas (*hot plate*).

1.4 Hipotesis Penelitian

Senyawa O-(3-Klorobenzoil) parasetamol memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar dibanding parasetamol bila diuji dengan metode panas (*hot plate*) pada mencit.

1.5 Manfaat Penelitian

Dengan dilakukan penelitian ini, diharapkan senyawa O-(3-klorobenzoil) parasetamol memiliki aktivitas analgesik lebih besar dibandingkan dengan senyawa induknya (parasetamol) dan dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai calon obat analgesik baru setelah melalui uji-uji lainnya.