

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kebutuhan obat baru semakin meningkat seiring adanya efek samping yang ditimbulkan oleh obat yang telah beredar. Bahan alam yang secara empirik telah digunakan untuk pengobatan, belakangan ini dikembangkan lebih lanjut dengan cara isolasi zat aktif untuk selanjutnya dilakukan identifikasi struktur kimia dan dilakukan usaha untuk dapat memperolehnya secara sintetik. Pengembangan senyawa obat baru dapat dilakukan dengan modifikasi struktur obat sehingga didapatkan suatu senyawa turunan obat yang aktivitas biologisnya lebih baik dan efek sampingnya lebih kecil (Lahlou, 2013).

Hingga saat ini informasi mengenai profil farmakokinetik obat bahan alam masih sangat terbatas. Aktivitas biologis suatu senyawa obat merupakan efek yang timbul dari rangkaian proses absorpsi dan distribusi yang merupakan parameter farmakokinetik, hingga interaksi obat dengan reseptor. Berbeda dengan rute parenteral, dimana obat diinjeksikan secara langsung ke dalam plasma, pemberian obat secara oral melibatkan suatu proses absorpsi sistemik pada saluran cerna sebelum masuk ke peredaran darah dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Setelah pemberian oral, molekul obat harus melintasi epitel intestinal, baik melalui sel epitel maupun celah antar sel untuk mencapai sirkulasi sistemik. Sebelum mencapai reseptor aksi, obat harus melewati berbagai membran biologis (Shargel, Susanna, dan Andrew, 2012).

Terdapat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi aktivitas biologis suatu senyawa. Sifat fisika kimia berperan pada proses absorpsi dan distribusi

senyawa di dalam tubuh serta harus menunjang orientasinya pada permukaan reseptor. Sifat fisika kimia senyawa seperti bentuk asam, basa, garam, dan bentuk kristal atau polimorf dapat mempengaruhi kelarutannya dalam cairan saluran cerna. Variasi keasaman, gerakan motilitas, luas permukaan saluran cerna, waktu pengosongan lambung, waktu transit dalam usus, serta jumlah pembuluh darah merupakan faktor biologis yang juga berpengaruh pada proses absorpsi. Namun, absorpsi obat melalui saluran cerna terutama tergantung pada ukuran partikel molekul obat, kelarutan obat dalam lemak atau air, dan derajat ionisasi (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

Suatu senyawa obat harus mampu menembus membran biologis dan mencapai jaringan target dalam jumlah yang cukup untuk dapat memberikan aktivitas. Parameter sifat fisika kimia yang paling berperan dalam proses distribusi tersebut adalah parameter lipofilik. Parameter sifat lipofilik yang sering digunakan dalam hubungan kuantitatif struktur aktivitas salah satunya adalah logaritma koefisien partisi ($\log P$). Parameter koefisien partisi dapat menunjukkan adanya afinitas dari suatu senyawa dengan lipid atau dengan bagian hidrofobik dari protein (Jhanwar *et al.*, 2014). Pada umumnya dengan peningkatan polaritas obat akibat adanya ionisasi, maka kelarutan dalam air akan lebih meningkat daripada kelarutan dalam lemak, akibatnya koefisien partisi lemak/air akan menurun. Sebaliknya, penurunan polaritas obat akan menurunkan kelarutannya dalam air dan meningkatkan koefisien partisi lemak/air (Chao, Yu-Ting, dan Hsiu-Wen, 2014). Jika suatu obat mempunyai lipofilitas yang tinggi, maka dapat dengan mudah menembus lapisan lipid membran sel, untuk selanjutnya berikatan dengan reseptor dan menimbulkan efek. Akan tetapi jika lipofilitasnya

terlalu tinggi, obat akan tertahan pada lapisan lipid sehingga tidak dapat terlarut dalam cairan biologis (Jhanwar *et al.*, 2014).

Nigella sativa (jintan hitam) yang juga dikenal dengan nama habbatussauda merupakan salah satu tanaman obat yang telah lama dimanfaatkan untuk terapi berbagai penyakit. Timokuinon adalah senyawa bioaktif utama yang terkandung dalam tanaman ini dan memberikan sebagian besar aktivitas biologisnya. Sejak ditemukan, timokuinon telah diteliti secara luas memiliki efek terapeutik dalam berbagai jenis penyakit seperti kanker, inflamasi, aterosklerosis, sepsis dan diabetes (Woo *et al.*, 2012). Timokuinon atau 2-isopropil-5-metil-1,4-benzokuinon ($C_{10}H_{12}O_2$) dengan berat molekul 164,2 dinyatakan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap beberapa sel kanker antara lain sel kanker serviks manusia (HeLa), sel kanker skuamosa manusia (Siha), sel kanker payudara reseptor estrogen negatif (MDAMB-231), dan sel kanker payudara reseptor estrogen positif (MCF-7) (Keat Ng *et al.*, 2015).

Sebuah studi menyatakan bahwa timokuinon memiliki kecepatan eliminasi yang cepat dan kecepatan absorpsi yang lambat jika diberikan secara oral. Artinya senyawa timokuinon membutuhkan waktu yang lama untuk diserap oleh tubuh jika diberikan melalui saluran cerna dan sangat cepat dikeluarkan dari dalam tubuh. Bioavailabilitas absolut timokuinon yang diperoleh pada studi tersebut hanya sebesar 58 % dengan ikatan protein sebesar > 99 % (Alkharfy, 2015). Bioavailabilitas merupakan suatu parameter yang menunjukkan pengukuran laju dan jumlah obat yang diabsorpsi dan tersedia pada sirkulasi sistemik, sedangkan bioavailabilitas absolut adalah ketersediaan sistemik suatu obat setelah pemakaian ekstravaskular dibandingkan terhadap intravaskular (Shargel, Susanna, dan Andrew, 2012). Proses absorpsi yang dipengaruhi oleh

harga koefisien partisi dan kelarutan berperan penting untuk menentukan efektivitas suatu obat, serta menentukan besar nilai bioavailabilitas obat tersebut. Sifat fisika kimia senyawa timokuinon belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk melengkapi data sifat fisika kimia timokuinon, yaitu parameter kelarutan dan koefisien partisi. Pentingnya dilakukan pengujian praktis kedua parameter tersebut adalah sebagai dasar untuk dilakukan pengembangan desain obat. Selain itu, diperlukan suatu penelitian baru berupa sintesis senyawa turunan dari timokuinon melalui modifikasi struktur dengan harapan dapat meningkatkan harga koefisien partisi dan menurunkan kelarutannya di dalam air, sehingga dapat meningkatkan absorpsi pada pemberian secara oral dan meningkatkan aktivitas biologisnya.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah senyawa turunan timokuinon (2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) dapat dibentuk dari reaksi oksidasi dan bromoalkilasi dari senyawa 2,3,6-trimetil-1,4-hidrokuinon?
- 2) Apakah koefisien partisi senyawa hasil sintesis (2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) lebih besar dari senyawa timokuinon?
- 3) Apakah kelarutan dalam air senyawa hasil sintesis 2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) lebih kecil dari senyawa timokuinon?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melakukan modifikasi struktur senyawa timokuinon untuk menghasilkan suatu senyawa turunan (2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion), serta membandingkan koefisien partisi dan kelarutan dalam air senyawa tersebut dengan senyawa induknya (timokuinon).

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Membandingkan koefisien partisi antara senyawa timokuinon dan turunannya (2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) dengan komposisi pelarut n-oktanol/air.
- 2) Membandingkan kelarutan antara senyawa timokuinon dan turunannya (2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) dalam pelarut air.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh harga koefisien partisi dan kelarutan senyawa timokuinon sebagai pelengkap data sifat fisika kimia, serta diperoleh data perbandingan kedua parameter tersebut terhadap hasil sintesis senyawa turunan timokuinon (2-(4-bromobutil)-3,5,6-trimetilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion). Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi inspirasi bagi peneliti lain untuk mengembangkan senyawa hasil sintesis sebagai bahan baku obat dalam rangka pengembangan obat baru yang memiliki aktivitas biologis lebih baik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar teori untuk menambah wawasan dan memberikan penjelasan mengenai pengaruh modifikasi struktur pada turunan timokuinon terhadap perubahan koefisien partisi dan kelarutan dibandingkan dengan senyawa timokuinon serta sebagai kontribusi gagasan bagi klinisi tentang pemanfaatan turunan timokuinon sebagai kandidat obat baru pada dunia kesehatan.

