

## BAB 1

## PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Minat pada tanaman obat semakin berkembang karena peningkatan efisiensi obat baru yang diturunkan dari tanaman. Selain itu, karena kekhawatiran tentang efek samping dari obat-obatan konvensional, penggunaan obat dari bahan alami sebagai alternatif pengobatan konvensional dalam penyembuhan dan pengobatan berbagai penyakit telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir (Salem, 2005). Banyak diantara obat dari bahan alami tersebut diperoleh secara langsung dari tanaman dan ada pula yang merupakan hasil modifikasi bahan alami. Tanaman obat digunakan pada sediaan obat herbal karena dianggap memiliki keamanan yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat modern (Ahmad *et al.*, 2013).

Di antara berbagai tanaman obat, *Nigella sativa* merupakan ramuan yang potensial untuk dikembangkan dan telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit. *N. sativa* ditemukan liar di Eropa Selatan, Afrika Utara, dan sebagian kecil wilayah Asia (Salem, 2005). Jintan hitam (*Nigella sativa*) termasuk salah satu rempah-rempah yang telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit, seperti asma bronkial, sakit kepala, disentri, infeksi, obesitas, nyeri punggung, hipertensi, masalah pencernaan, dan eksim (Sethi *et al.*, 2008).

Beberapa kandungan jintan hitam yang telah diidentifikasi termasuk timokuinon, timol, timohidrokuinon, dan ditimokuinon. Timokuinon (TQ) merupakan komponen paling banyak dari minyak biji hitam dan telah dilaporkan

menunjukkan efek antioksidan, antiinflamasi, dan kemopreventif. Misalnya, terbukti dapat menekan proliferasi berbagai sel tumor meliputi karsinoma kolorektal, adenokarsinoma payudara, osteosarkoma, karsinoma ovarium, leukemia myeloblastik, dan karsinoma pankreas, meskipun demikian mempunyai toksisitas minimal bagi sel-sel normal (Sethi *et al.*, 2008).

Banyak penelitian menunjukkan efek antikanker pada penelitian menggunakan hewan coba (Gali-Muhtasib *et al.*, 2008). Studi tentang penggunaan Timokuinon pada hewan menunjukkan adanya penekanan kolitis diinduksi asam asetat pada tikus, penghambatan produksi *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) di peritonitis septik murin, pengurangan edema kaki diinduksi karagenan pada tikus, dan peningkatan aktivitas antitumor (Sethi *et al.*, 2008). Aktivitas sitotoksik Timokuinon bersifat selektif. Hasil penelitian *in vitro* pada sel kanker pankreas yang dilakukan oleh Paarakh pada tahun 2010 menunjukkan bahwa paparan awal sel dengan Timokuinon (25 mmol/l) selama 48 jam diikuti pemberian Gemcitabin atau Oxaliplatin dapat menghambat pertumbuhan sel kanker 60%-80% dibandingkan dengan penggunaan tunggal obat konvensional tersebut yaitu 15%-25% (Paarakh, 2010).

Kanker merupakan salah satu penyakit dengan angka kematian tinggi. Data *Global Action Against Cancer* tahun 2005 dari WHO menunjukkan bahwa pada tahun 2002, kanker membunuh lebih dari 6,7 juta jiwa di seluruh dunia. Penyakit ini merupakan penyebab kematian terbesar kedua pada negara berkembang. Persentase kematian akibat kanker sebesar 12,5% yang lebih besar dari persentase kematian diakibatkan oleh HIV/AIDS, tuberkulosis, dan malaria (WHO, 2005). Menurut Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2013, prevalensi kanker sebesar 1,4% per mil. Prevalensi tertinggi terdapat di DI

Yogyakarta mencapai 4,1% per 1000 penduduk, diikuti Jawa Tengah, Bali, Bengkulu, dan DKI Jakarta (Kemenkes RI, 2013).

Penelitian tentang profil farmakokinetika Timokuinon dilakukan dengan pemberian secara intravena (5 mg/kg) dan per oral (20 mg/kg) dengan mengukur kadar Timokuinon dalam plasma pada beberapa titik waktu menggunakan HPLC. Hasil menunjukkan bahwa bioavailabilitas absolut Timokuinon yaitu 58% dengan waktu tinggal 23 menit. Waktu paro ( $T_{1/2}$ ) dosis i.v sebesar  $63,43 \pm 10,69$  menit dan dosis per oral sebesar  $274,61 \pm 8,48$  menit. Ikatan protein diperkirakan  $> 99\%$ . Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa Timokuinon pada pemberian per oral mempunyai waktu eliminasi atau waktu pengeluaran obat dari dalam tubuh yang sangat cepat, waktu tinggal atau waktu obat bertahan dalam tubuh yang cepat, dan absorpsi atau penyerapan yang lambat (Alkhafy *et al.*, 2015).

Modifikasi kimia dilakukan untuk memudahkan suatu obat mencapai target yang dikehendaki. Obat adalah suatu molekul kimia yang harus cukup lipofil untuk dapat masuk dan melewati banyak sawar di dalam tubuh, bertahan pada sisi pelekatan, dan menghindari kerusakan metabolik yang signifikan sebelum mencapai tempat aksi yaitu suatu reseptor atau di dalam sel. Salah satu faktor yang mempengaruhi distribusi obat pada pemberian oral yaitu struktur kimia (Block, 2011). Senyawa yang sangat mudah larut dalam air (hidrofilik) tidak akan sanggup melewati membran lipid untuk mencapai organ yang kaya akan lipid, misalnya otak. Modifikasi senyawa Timokuinon dengan penambahan rantai karbon dapat memperbaiki profil bioavailabilitas Timokuinon karena dapat meningkatkan lipofilisitas senyawa dan absorpsinya melalui membran sel. Penelitian Andrews *et al.* pada tahun 2005 menyatakan bahwa nilai hidrofobik berkorelasi dengan baik dengan koefisien partisi (Andrews *et al.*, 2005).

Berdasarkan latar belakang di atas, ingin dilakukan penelitian tentang pengaruh modifikasi struktur yang diharapkan mampu memperbaiki koefisien partisi dan kelarutan senyawa serta perbandingan koefisien partisi ( $\log P$ ) dan kelarutan senyawa Timokuinon dan turunannya (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion). Dengan demikian, diharapkan akan diperoleh hasil sintesis senyawa turunan Timokuinon yang absorpsi dan masa tinggalnya meningkat dibandingkan dengan senyawa Timokuinon.

## 1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah senyawa hasil sintesis turunan Timokuinon (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) dapat terbentuk melalui reaksi oksidasi dan bromoalkilasi dari senyawa awal Hidrokuinon?

1.2.2 Apakah nilai koefisien partisi senyawa turunan Timokuinon (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) lebih besar daripada senyawa Timokuinon?

1.2.3 Apakah kelarutan dalam air dari senyawa turunan Timokuinon (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) lebih kecil daripada senyawa Timokuinon?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Melakukan modifikasi struktur Timokuinon dengan penambahan rantai alifatik dan atom halogen serta membandingkan sifat fisika kimia (koefisien partisi dan kelarutan dalam air) dari hasil sintesis senyawa turunan Timokuinon (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) dengan senyawa Timokuinon.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Mengetahui keberhasilan terbentuknya senyawa turunan Timokuinon (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) melalui reaksi oksidasi dan bromoalkilasi senyawa awal Hidrokuinon.
- 1.3.2.2 Membandingkan koefisien partisi senyawa Timokuinon dan turunannya (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion) pada pelarut n-oktanol/air.
- 1.3.2.3 Membandingkan kelarutan dalam air antara senyawa Timokuinon dan turunannya (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion).

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

- 1.4.1.1 Memberikan informasi mengenai data koefisien partisi dan kelarutan senyawa Timokuinon dari ekstrak jintan hitam (*Nigella sativa*) dan turunannya (2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion).
- 1.4.1.2 Sebagai dasar pemikiran penelitian selanjutnya dalam penentuan senyawa analog turunan Timokuinon yang memiliki sifat fisika kimia lebih baik dari Timokuinon yang dapat dimanfaatkan untuk agen terapeutik baru.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar teori dan informasi baru kepada masyarakat mengenai pengaruh modifikasi struktur pada turunan senyawa Timokuinon terhadap perubahan lipofilisitas dan kelarutan dibandingkan senyawa Timokuinon. Selain itu, diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan molekul

obat baru turunan Timokuinon sebagai obat yang berpotensi sebagai antikanker dan memiliki kelebihan dari segi lipofilisitas dan kelarutan.

