

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini akan dibahas lebih lanjut mengenai analgesik, obat analgesik, perbandingan, hewan coba, metode pengujian analgesik serta senyawa kuinazolin.

2.1. Tinjauan Tentang Nyeri

Nyeri adalah suatu keadaan yang tidak menyenangkan pada saraf sensoris dan pengalaman emosional yang dapat memberikan sinyal pada individu terhadap kerusakan jaringan. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh rangsangan kimia, mekanik, termal, dan kondisi patologis (contoh: tumor, inflamasi, kerusakan syaraf, dll) (Brenner & Stevens, 2006).

Rangsangan mekanik, termal, kimia atau listrik melampaui suatu nilai ambang tertentu, dapat menyebabkan kerusakan-kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut mediator-mediator nyeri (prostaglandin, histamin, bradikinin, leukotrien, serotonin, dan ion-ion kalium) (Mutschler, 1991). Kemudian rangsangan akan disalurkan ke otak melalui sumsum tulang belakang sampai di *thalamus* impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, di mana impuls dirasakan sebagai nyeri (Mutschler, 1991).

Nyeri dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut berasal dari luka atau trauma, kejang, penyakit kulit, otot, struktur somatik, dan bagian dalam tubuh, sedangkan berdasarkan lokasinya nyeri kronik yaitu daerah *viseral* dan *miofasial* (otot dan jaringan-jaringan penghubung) (Herfindal *et al.*, 2000). Berdasarkan asalnya, nyeri dibagi menjadi dua jenis, yaitu nyeri somatik dan nyeri *viseral*. Nyeri

somatik dibagi lagi atas nyeri permukaan dan nyeri dalam. Nyeri permukaan biasanya dapat memberikan reaksi perlindungan yang cepat dari serangan mendadak, seperti menutup mata atau menarik anggota badan. Nyeri dalam adalah nyeri yang berasal dari otot, persendian, tulang, dan jaringan ikat. Nyeri ini berlangsung lama dan menyakitkan seperti sakit kepala. Nyeri *viseral* terjadi pada tegangan otot perut, kejang otot polos, aliran darah kurang, dan penyakit yang disertai radang (Mutschler, 1991).

Berdasarkan proses terjadinya, nyeri dapat dilawan dengan berbagai cara yaitu merintangi pembentukan rangsangan pada reseptor-reseptor nyeri perifer dengan analgesik perifer, merintangi penyaluran rangsangan nyeri di saraf-saraf sensoris dengan anestetik lokal, dan memblokir rangsangan dari pusat nyeri dalam sistem saraf pusat (SSP) dengan analgesik sentral (narkotik) atau dengan anestetik umum (Tan&Rahardja, 2008).

2.2. Tinjauan tentang Analgesik

Analgesik adalah senyawa dalam dosis terapeutik yang dapat meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa menghilangkan kesadaran (Mutschler, 1991).

Analgesik diklasifikasikan dalam 2 golongan besar yaitu analgesik sentral (golongan narkotik) dan analgesik perifer (golongan non-narkotik) (Tan&Rahardja, 2008).

Analgesik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang moderat ataupun berat seperti rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut sesudah operasi, kolik usus atau ginjal. Aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar dibanding golongan analgesik non narkotik, sehingga disebut analgesik kuat. Pemberian obat ini

secara terus menerus menimbulkan ketergantungan fisik dan mental atau kecanduan (Siswandono&Sukardjo, 2000).

Contoh analgesik narkotik adalah morfin dan kodein. Morfin adalah prototipe (bentuk asli/dasar) dari opioid. Morfin diindikasikan untuk nyeri moderat sampai berat, dan nyeri kronik. Morfin menyebabkan sedasi, efek ansiolitik, dan dapat mengurangi dosis anestesi.

Berdasarkan struktur kimianya, analgesik non-narkotik dibagi menjadi dua kelompok yaitu analgesik antipiretika dan obat anti radang bukan steroid (*Non Steroidal Antiinflammatory Drugs = NSAID*). Analgesik antipiretika digunakan untuk pengobatan simptomatik, yaitu hanya meringankan gejala penyakit, tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit. Contoh golongan ini adalah asetaminofen. Kelompok NSAID mempunyai efek analgesik, antipiretik dan efek antiinflamasi. Untuk kasus ini, yang paling banyak digunakan adalah zat-zat dengan efek samping relatif sedikit, yakni ibuprofen, naproksen, diklofenak (Siswandono&Soekardjo, 2000; Tan&Rahardja, 2008).

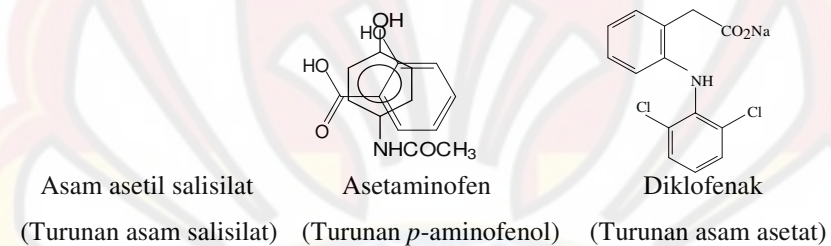
Analgesik non-narkotik mengurangi nyeri dengan dua aksi yaitu di sistem saraf pusat dan perifer. Tempat aksi utama yaitu di sistem saraf perifer dan pada level nosiseptor dapat mengurangi penyebab nyeri. Sensasi nyeri berhubungan dengan pelepasan substansi endogen seperti prostaglandin, bradikinin (Katzung, 2007).

Tempat kerja utama NSAID adalah enzim siklooksigenase (*COX*), yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin juga terlibat dalam kontrol temperatur tubuh, transmisi nyeri, agregasi platelet. Prostaglandin tidak disimpan oleh sel, tetapi disintesis dan dilepaskan sesuai kebutuhan. Terdapat dua isoform enzim *COX* yaitu *COX-1* dan *COX-2*. Enzim *COX-1* diekspresi secara terus menerus dalam sebagian besar jaringan dan dianggap melindungi mukosa lambung. *COX-1*

terdapat dalam platelet, tetapi *COX-2* tidak. Enzim *COX-2* diproduksi secara terus menerus di dalam otak dan ginjal serta diinduksi pada tempat yang mengalami inflamasi.

Cara kerja NSAID yaitu memblokir kedua jenis *COX* tersebut. Golongan NSAID hanya menghambat *COX-2* dan tidak *COX-1*. Secara teoritis, inhibitor *COX-2* spesifik bersifat anti-inflamasi tanpa membahayakan saluran gastrointestinal atau mengubah fungsi platelet (Tan & Rahardja, 2008).

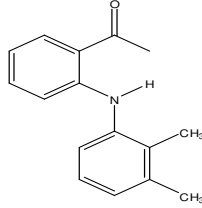
Obat-obat NSAID dibagi dalam beberapa kelompok yaitu turunan asam salisilat, turunan para aminofenol, turunan asam asetat, turunan asam propionat, turunan oksikam, penghambat selektif *COX-2* seperti celecoxib dan valdecoxib (Burke *et al*, 2006).



Gambar 2.1. Struktur kimia analgesik golongan NSAID (Burke *et al.*, 2006; Siswandono&Soekardjo, 2000).

Asam salisilat mempunyai aktivitas analgesik-antipiretik dan antirematik, tetapi tidak digunakan secara oral karena terlalu toksik. Yang banyak digunakan sebagai analgesik antipiretika adalah senyawa turunannya. Turunan asam salisilat menimbulkan efek samping iritasi lambung (Siswandono&Sukardjo, 2000).

2.3. Tinjauan Tentang Asam Mefenamat



Gambar 2.2. Struktur kimia asam mefenamat (The Merck Index 13th ed., 2001).

Asam mefenamat berupa serbuk kristal, berwarna putih, larut dalam air dan alkali hidroksida, sedikit larut dalam etanol. Asam mefenamat termasuk NSAID turunan asam N-ارانترانilat, berkhasiat analgesik, antipiretik dan antiradang. Senyawa ini mempunyai efek samping yang kurang kuat dibanding dengan obat lainnya (Aspirin, Fenilbutazon).

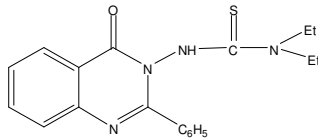
Reabsorpsinya dari usus cepat dan lengkap, obat ini terikat 99% pada protein plasma dengan $t_{1/2}$ 3-4 jam. Efek sampingnya ialah gangguan lambung dan usus (Tan & Rahardja, 2008).

2.4. Tinjauan tentang Aktivitas Senyawa dengan Cincin Kuinazolin

Senyawa turunan fenilkuinazolin-4(3*H*)-on memiliki cincin kuinazolin yang telah diteliti dan diketahui mempunyai beberapa aktivitas di antaranya adalah sebagai analgesik, antiinflamasi, antibakteri, dan antivirus:

1. Antiinflamasi

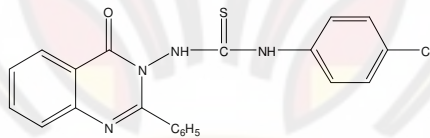
Suatu turunan tiourea yang mengandung cincin kuinazolin dapat berfungsi sebagai antiinflamasi. Berdasarkan hasil penelitian, yang paling signifikan sebagai antiinflamasi jika dibandingkan dengan natrium diklofenak adalah 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin-3(4*H*)-il)-tiourea (Alagarsamy *et al.*, 2002).



Gambar 2.3. Struktur 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin-3(4*H*)-il)-tiourea.

2. Antibakteri

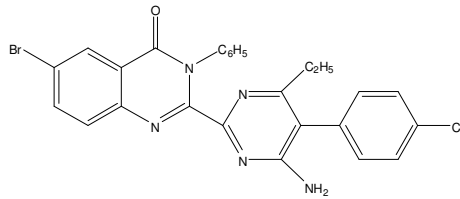
Turunan tiourea yang mengandung cincin kuinazolin sebagai antibakteri telah dicoba pada beberapa bakteri seperti *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae*, *B.subtilis*, *S. typhimurium*, *P. aeruginosa*, *S. paratyphi*. Salah satu contoh turunan tiourea yang mengandung cincin kuinazolin yang dapat menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae* adalah 1-(4-klorofenil)-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin-3(4*H*)-il)-tiourea (Alagarsamy *et al.*, 2002).



Gambar 2.4. Struktur 1-(4-klorofenil)-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin-3(4*H*)-il)-tiourea.

3. Antivirus

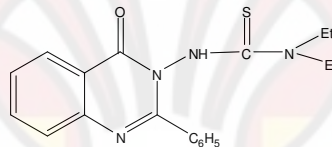
Pada penelitian terdahulu (Dinakaran *et al.*, 2003) juga telah disintesis beberapa senyawa yang mengandung cincin kuinazolin dan juga telah diuji sebagai antivirus misalnya *Herpes simplex*, *Vaccinia virus*, *Parainfluenza virus* dengan konsentrasi sitotoksik minimum 1,92 µg/ml.



Gambar 2.5. Struktur 2-(4-amino-5-(4-klorofenil)-6-etilpirimidin-2-il)-6-bromo-3-fenilkuinazolin-4(3*H*)-on.

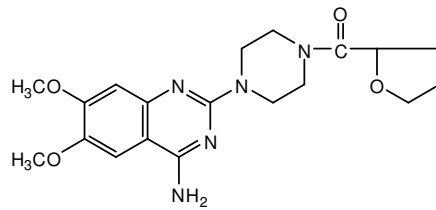
4. Analgesik

Turunan tiourea dengan cincin kuinazolin mempunyai aktivitas sebagai analgesik. Salah satu turunan tiourea dengan cincin kuinazolin adalah 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin-3(4*H*)-il)-tiourea dan telah diuji cobakan pada tikus wistar albino dengan konsentrasi 10 μ g/ml dan 20 μ g/ml (Alagarsamy *et al.*, 2002).



Gambar 2.6. Struktur 1,1-dietil-3-(4-okso-2-fenilkuinazolin-3(4*H*)-il)-tiourea.

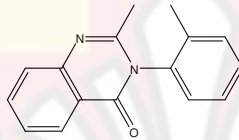
Senyawa obat yang beredar di pasaran yang mengandung cincin kuinazolin diketahui memiliki beragam aktivitas diantaranya doksazosin, prazosin HCl, bunazosin HCl dan terazosin yang digunakan sebagai antihipertensi (Siswandono & Soekardjo, 2000).



(4-(4-amino-6,7-dimetoksikuinazolin-2-il)piperazin-1-il)
(tetrahidrofuran-2-il)metanon

Gambar 2.7. Struktur Terazosin.

Selain digunakan sebagai antihipertensi senyawa obat yang mengandung cincin kuinazolin juga digunakan sebagai pengobatan sedatif hipnotik antara lain metakualon dan aflokualon.

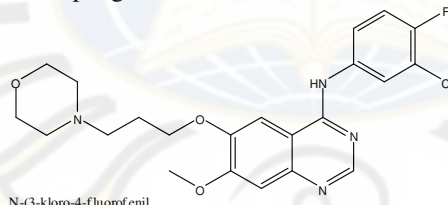


2-metil-3-*o*-tolilkuinazolin-4(3H)-on

Gambar 2.8. Struktur Metakualon.

5. Antitumor

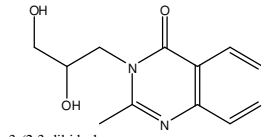
Di samping itu alfuzosin, imatinib yang juga mengandung cincin kuinazolin digunakan sebagai pengobatan antikanker sedangkan gefitinib digunakan untuk pengobatan antitumor.



N-(3-kloro-4-fluorofenil)
N-(3-kloro-4-fluorofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolinopropoksi)
kuinazolin-4-amina

Gambar 2.9. Struktur Gefitinib.

Senyawa obat lain yang mengandung cincin kuinazolin digunakan sebagai pengobatan antiinflamasi dan analgesik misalnya diprokualon.



3-(2,3-dihidroksi propil)-2-metilkuinazolin-4(3H)-on

Gambar 3.0. Struktur Diprokualon.

2.5. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis

2.5.1. Tinjauan tentang Titik Leleh

Titik leleh pada senyawa murni adalah temperatur fase cair dan padat pada senyawa pada keseimbangan tekanan 1 atm. Titik leleh dapat didefinisikan sebagai temperatur terjadinya transisi padatan menjadi cairan (Doyle & Mungall, 1980). Idealnya, tidak ada peningkatan temperatur akan terjadi sampai padatan berubah menjadi cair atau meleleh (Gilbert *et al.*, 1974).

Cara menentukan titik leleh adalah dengan memasukkan sejumlah kecil sampel ke dalam pipa kapiler. Letakkan pada alat penentu titik leleh, lalu panaskan dalam *waterbath* perlahan, dan amati temperatur sampel mulai meleleh sampai meleleh sempurna. Sampel murni biasanya mempunyai rentang titik leleh yang sempit (kurang dari 2⁰ C). Pengotor dapat menyebabkan titik leleh turun dan memperlebar rentang lelehnya (Fieser, 1975).

2.5.2. Tinjauan Mengenai Kromatografi Lapis Tipis

Metode Kromatografi Lapis Tipis dapat menentukan kemurnian suatu bahan organik paling cepat, paling mudah, dan mempunyai ketajaman pemisahan yang lebih besar dan kepekaan yang tinggi (Vogel, 1989).

Kromatografi didefinisikan sebagai pemisahan bahan kimia dengan menggunakan dua fase, yaitu fase diam dan fase gerak (Shriner, 1980).

Pertama-tama, lakukan penjuhan pada bejana dengan cara bagian dalam bejana dilapisi dengan kertas saring. Tuangkan pelarut pengembang sehingga kertas saring basah dan tinggi pelarut pengembang tersebut dalam bejana mencapai 1 cm dari dasarnya. Setelah itu, tolokkan zat yang akan dianalisis pada suatu fase diam (berupa pelat gelas, logam, dll), kemudian masukkan pelat ke dalam bejana yang telah dijenuhkan. Biarkan pengembangan berlangsung sampai mencapai jarak yang diinginkan (biasanya 10-15 cm), kemudian pelat diambil. Zat-zat berwarna dapat diamati secara langsung dengan melihat fase diam sebagai latar belakang. Zat yang tidak berwarna dideteksi dengan menyemprot lempeng tersebut dengan suatu reagensia yang tepat sehingga menghasilkan bercak berwarna dalam daerah-daerah zat itu berada, kemudian diamati dengan sinar uv pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm. Hasil dari kromatografi lapis tipis ini dilaporkan sebagai nilai Rf dengan pelarut dan fase diam yang spesifik.

Perhitungan Rf adalah sebagai berikut :

$$R_f = \frac{\text{jarak yang ditempuh oleh solut}}{\text{jarak yang ditempuh oleh solven}} \quad (\text{Vogel, 1989})$$

Untuk melihat ada atau tidaknya pengotor pada senyawa uji dilakukan analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Fase diam yang digunakan silica gel 60 F₂₅₄, Fase gerak yang digunakan adalah Kloroform:Aseton (7:3), Kloroform:Etil Asetat (1:1) dan Heksan:Etil Asetat (5:4).

2.6. Tinjauan tentang Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis

2.6.1. Tinjauan Tentang Spektrofotometer Inframerah (IR)

Spektrofotometer inframerah digunakan untuk menetapkan jenis ikatan yang ada dalam molekul. Bilangan gelombang dari frekuensi inframerah didefinisikan sebagai banyaknya gelombang per sentimeter (Hart *et al.*, 2003). Ikatan yang berlainan (C-H, C-C, O-H, dsb) akan menyerap radiasi IR pada panjang gelombang yang berlainan. Suatu ikatan tertentu dapat menyerap energi lebih dari satu panjang gelombang misalnya suatu ikatan O-H dapat menyerap energi kira-kira 3330 cm^{-1} dan 1250 cm^{-1} (Fessenden & Fessenden, 1997).

Spektrum inframerah suatu senyawa dapat dengan mudah diperoleh dalam beberapa menit. Sedikit sampel senyawa diletakkan dalam instrumen dengan sumber radiasi inframerah. Spektrofotometer secara otomatis membaca sejumlah radiasi yang menembus sampel dengan kisaran frekuensi tertentu dan merekam pada kertas berapa persen radiasi yang ditransmisikan. Radiasi yang diserap oleh molekul-molekul sebagai pita pada spektrum. Ada dua jenis pita yaitu pita di daerah gugus fungsi dan pita di daerah sidik jari. Pita gugus fungsi untuk gugus fungsi tertentu yang muncul pada daerah yang sama di daerah spektrum inframerah ($1500\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$). Pita-pita di daerah sidik jari ($700\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$) pada spektrum IR merupakan kekhasan untuk setiap senyawa (Hart *et al.*, 2003).

2.7. Tinjauan tentang Mencit

2.7.1 *Klasifikasi Mencit Putih*

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub filum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Bangsa	: Rodentia
Sub bangsa	: Myomorpha
Familia	: Murinae
Sub familia	: Murinae
Marga	: Mus
Jenis	: <i>Mus musculus</i>

(Ballenger, 1999).

2.7.2. *Mencit Putih (Mus Musculus) Jantan sebagai Hewan Coba*

Mencit liar atau mencit rumah adalah hewan yang semarga dengan mencit laboratorium. Hewan tersebut tersebar di seluruh dunia, dan sering ditemukan di dekat atau di dalam gedung dan rumah yang dihuni manusia. Semua galur mencit laboratorium yang ada pada waktu ini merupakan turunan dari mencit liar sesudah melalui peternakan selektif. Mencit laboratorium mempunyai berat badan kira-kira sama dengan mencit liar, tetapi setelah ditenakkan secara selektif selama delapan puluh tahun yang lalu, sekarang ada berbagai warna bulu dan timbul banyak galur dengan berat badan yang berbeda-beda. Berat mencit dewasa untuk jantan 20-40 g sedangkan untuk betina 18-35 g (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

2.8. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik

Sekarang ini banyak dilakukan percobaan dengan menggunakan hewan coba untuk menguji efek analgesik, dengan alasan hewan coba mempunyai stimulus saraf yang hampir sama dengan manusia. Metode percobaan yang dapat digunakan adalah metode stimulasi dengan panas, metode stimulasi tekanan, metode stimulasi listrik, dan metode stimulasi kimiawi (*Writhing test*) (Turner, 1972).

2.8.1. Metode Stimulasi Panas

Metode yang sering dikenal dengan nama *hot plate* ini dikembangkan dari Eddy dan Leimbach (1953). Biasanya digunakan untuk analgesik narkotik. Metode ini cepat, sederhana, dan hasilnya reproduktif (Turner, 1972).

Mencit atau tikus diberi rangsangan panas pada kakinya dengan suhu $50^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ dan respons yang ditunjukkan oleh mencit adalah menjilat kaki, mengangkat kaki dengan cepat dari *hot plate*, menyembunyikan kakinya, dan meloncat (Thompson, 1990).

2.8.2. Metode Stimulasi Tekanan

Metode ini dilakukan dengan meletakkan suatu klip pada ujung ekor tikus selama 30 detik. Pada tikus yang normal, tekanan yang semakin besar menyebabkan tikus berusaha melepaskan diri dengan respons menggigit klip. Obat analgesik dapat diberikan secara subkutan atau intraperitoneal. Klip arteri dipasang lagi pada ujung ekor tikus selama 30 menit setelah obat diberikan. Hasilnya ditunjukkan pada persen dari tikus memperlihatkan efek analgesik yaitu ketidakpekaan stimulus noxious setelah pemberian obat analgesik pada dosis tertentu (Domer, 1971).

2.8.3. Metode Stimulasi Listrik

Stimulasi elektrik pada dasar ekor tikus telah digunakan untuk evaluasi aktivitas analgesik. Tikus ditempatkan pada *holder* berbentuk silinder untuk mengobservasi hewan selama test berlangsung. Elektroda yang disisipkan pada ekor bawah kulit tikus kemudian tikus diberikan rangsangan dengan frekuensi 1 Hz selama 20 detik. Tegangan ditingkatkan secara bertahap dengan peningkatan 100% dari 2-64 volt sampai hewan merespons dengan mencicit pada rangsangan pertama atau kedua (Domer, 1971).

2.8.4. Metode Stimulasi Kimia

Pemberian secara intraperitoneal dari sejumlah sampel menyebabkan respons yang khas pada mencit berupa menggeliat dan terutama konstriksi otot abdominal. Penginduksi nyeri sangat bervariasi, di antaranya adalah asetilkolin, adenosin trifosfat, asam asetat, fenilkuinon. Pada penelitian ini yang digunakan adalah asam asetat 0,6% karena murah, mudah didapat dan sering digunakan dalam penelitian. Metode ini biasa digunakan untuk analgesik non narkotik (Domer, 1971).

