

BAB 1 PENDAHULUAN

Saat ini perkembangan obat sangat dibutuhkan oleh masyarakat. Obat yang tersedia saat ini, terutama obat-obat analgesik sangat umum dan banyak digunakan. Sebagian besar penyakit yang timbul pada setiap individu disertai dengan rasa nyeri. Rasa nyeri dapat timbul akibat rangsangan-rangsangan mekanik, termal, kimia atau listrik yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan menyebabkan pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator-mediator nyeri misalnya, histamin, bradikinin, prostaglandin, serotonin, dan leukotrien. Mediator-mediator tersebut menyebabkan sensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik, kimiawi, termal maupun listrik dan menimbulkan rasa nyeri (Wilmana, 2007). Mediator-mediator nyeri ini akan merangsang reseptor-reseptor nyeri yang terdapat di kulit, otot kerangka, jaringan ikat, selaput tulang dan jaringan-jaringan lain. Dari reseptor, rangsangan akan dialirkan melalui saraf-saraf sensorik ke sistem saraf pusat (SSP), melalui sumsum tulang belakang ke thalamus dan kemudian ke pusat nyeri di dalam otak besar, rangsangan dirasakan sebagai nyeri (Schunack *et al.*, 1990). Nyeri dapat menimbulkan masalah berkepanjangan dan sangat merugikan penderita, oleh sebab itu berbagai upaya dilakukan untuk menekan dan menghilangkan rasa nyeri tersebut.

Analgesik adalah senyawa yang bila digunakan dalam dosis terapi memberikan efek meringankan rasa nyeri tanpa memberikan efek anestesi umum (Mutschler, 1991). Analgesik dibagi menjadi dua golongan besar yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik.

Obat dengan efek terapi yang efektif serta aman sangat dibutuhkan dewasa ini mengingat pentingnya efek terapeutik yang tepat dan minimnya efek samping yang ditimbulkan. Keadaan ini didapat antara lain dengan

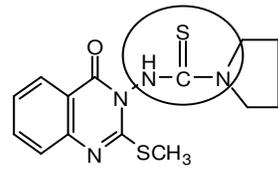
memodifikasi struktur senyawa obat dengan penambahan gugus yang bertujuan untuk mengetahui seberapa besar sumbangan gugus tersebut dalam meningkatkan aktivitas dari struktur yang diduduki (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mensintesis turunan thiourea, antara lain senyawa 1-metil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea, 1,1-dimetil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea, 1,1-dietil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea, 1-pirolidinil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea, *N*-(4-klorobenzoil)thiourea dan *N*-(4-nitrobenzoil)thiourea yang mempunyai aktivitas analgesik (gambar 1.1.).

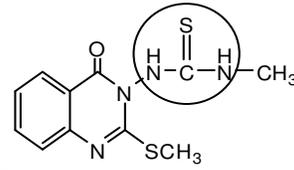
Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi oleh sifat kimia fisika yang dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu sifat lipofilik, elektronik dan sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa dalam menembus membran biologis (distribusi senyawa), sifat elektronik terutama mempengaruhi kekuatan ikatan obat-reseptor, selain mempengaruhi penembusan membran sedangkan sifat sterik akan mempengaruhi keserasian dan kekuatan interaksi obat reseptor (Siswandono & Susilowati, 2000).

Pengembangan senyawa baru dapat dilakukan dengan cara modifikasi struktur. Salah satu metode modifikasi struktur yang digunakan adalah metode modifikasi struktur dengan pendekatan Topliss. Metode ini menggunakan prinsip dasar pendekatan hubungan struktur dan aktifitas untuk modifikasi molekul suatu struktur senyawa penuntun yang sudah diketahui aktifitasnya dalam usaha mengoptimalkan aktifitas biologis dengan lebih efisien (Siswandono & Soekardjo, 2000). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea terhadap aktifitas analgesiknya. Adapun senyawa yang akan diuji aktivitas analgesik

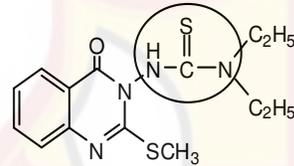
senyawa turunan benzoilthiourea dapat dilihat pada gambar 1.2.



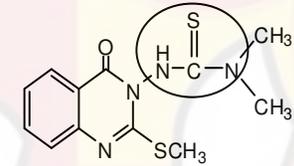
1-pirolidinil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea.



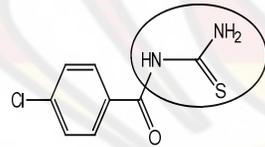
1-metil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea.



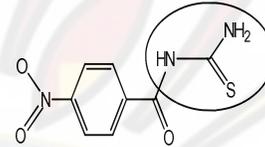
1,1-dietil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea.



1,1-dimetil-3-(2-metiltio-4-oxo-3*H*-kuinazolin-3-il)thiourea.



N-(4-klorobenzoil)thiourea



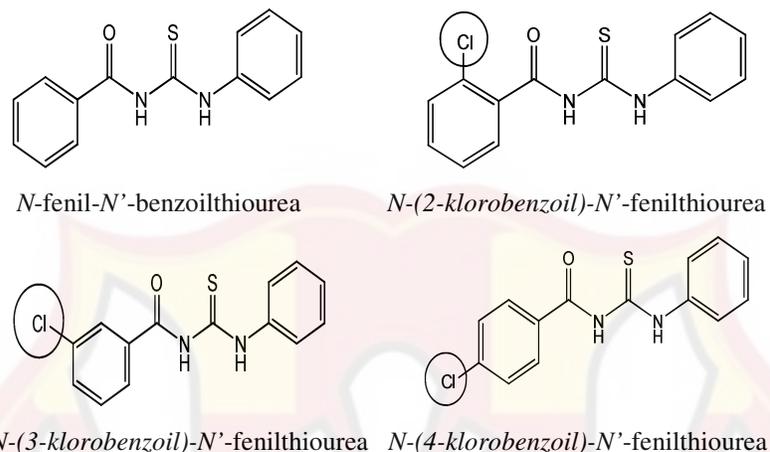
N-(4-nitrobenzoil)thiourea

Gambar 1.1. Merupakan turunan thiourea yang mempunyai aktivitas analgesik.

Ada empat metode pengujian aktivitas analgesik yaitu metode stimulasi panas, stimulasi listrik atau elektrik, stimulasi tekanan, dan stimulasi kimiawi atau stimulasi mekanik (Domer, 1971). Untuk mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoil thiourea, maka dilakukan uji aktivitas analgesik menggunakan metode *writhing test* dengan melihat penghambatan nyeri akibat rangsangan (induksi).

Metode ini dapat digunakan untuk mendeteksi analgesik perifer dan analgesik sentral dan telah digunakan pada banyak penelitian

dan direkomendasikan sebagai metode skrining yang sederhana (Vogel, 2002).



Gambar 1.2. Senyawa turunan benzothiourea yang akan diuji aktivitas analgesiknya.

Senyawa kimia yang digunakan sebagai penginduksi nyeri yaitu asam asetat dengan alasan mudah didapat, harganya murah dan sering digunakan dalam uji aktivitas analgesik. Asam asetat yang dipakai adalah 0,6% b/v sebanyak yang diinjeksikan secara intraperitoneal pada hewan coba mencit (*mus musculus*), alasan digunakan mencit karena struktur anatomi organ dan proses metabolisme pada mencit hampir sama dengan tikus, di samping itu juga lebih ekonomis, dan lebih mudah penanganannya (Baker, 1980). Respon nyeri yang tampak akibat rangsangan kimiawi yakni, menggeliatnya mencit akibat kontraksi abdominal sesudah pemberian senyawa penginduksi nyeri. Pada penelitian ini digunakan pembanding natrium diklofenak. Alasan penggunaannya karena hambatan pada COX_2 lebih besar daripada indometasin, naproksen maupun obat NSID lainnya karena dapat mengurangi konsentrasi asam arakidonat yang dihasilkan oleh

leukosit. Natrium diklofenak sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga migrain dan encok (Goodman and Gilman, 2006).

Untuk menentukan aktivitas dari *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea diperlukan penentuan dosis ED₅₀, yakni 50% hewan coba dalam kelompok memberikan respon analgesik. Perhitungan ED₅₀ digunakan untuk melihat hasil bahwa turunan benzoilthiourea memberikan hasil yang lebih baik dari senyawa induk.

Berdasarkan latar belakang masalah yang diuraikan di atas, maka permasalahan dalam penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, memiliki aktivitas analgesik terhadap mencit ?
2. Bagaimana kekuatan aktivitas analgesik dari senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, apabila dibandingkan dengan natrium diklofenak ?
3. Bagaimana pengaruh penambahan substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea sebagai analgesik ?

Adapun tujuan penelitian ini dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Membuktikan senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, memiliki aktivitas analgesik terhadap mencit.
2. Membandingkan kekuatan aktivitas analgesik dari senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, dengan menggunakan pembanding natrium diklofenak.
3. Mengetahui pengaruh penambahan substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea sebagai analgesik.

Hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea, *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea dan *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, memiliki aktivitas analgesik terhadap mencit.

Dari penelitian ini diharapkan dengan penambahan substituen kloro pada posisi *orto*, *meta* dan *para* pada senyawa *N*-fenil-*N'*-benzoilthiourea yakni senyawa *N*-(2-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(3-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea, *N*-(4-*klorobenzoil*)-*N'*-fenilthiourea dapat digunakan sebagai calon obat analgesik melalui uji-uji lebih lanjut seperti uji praklinik dan uji klinik sehingga penggunaannya dapat dikembangkan lebih lanjut untuk formulasi dalam upaya peningkatan kesehatan masyarakat.

